

# CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS INHIBITORS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT AROMATIC COMPOUNDS BEARING CYCLIC AMINO GROUPS

Patent Number: WO0100616  
Publication date: 2001-01-04  
Inventor(s): NISHIDA HIDEMITSU (JP); HOSAKA YOSHITAKA (JP)  
Applicant(s): NISHIDA HIDEMITSU (JP); HOSAKA YOSHITAKA (JP); MOCHIDA PHARM CO LTD (JP)  
Requested Patent:  WO0100616  
Application Number: WO2000JP04183 20000626  
Priority Number(s): JP19990180879 19990625  
IPC Classification: C07D401/14; A61K31/496; A61P3/06; A61P43/00  
EC Classification: C07D401/14, A61K31/496  
Equivalents: AU5569500  
Cited patent(s): WO9906395; WO9933805; WO9940075

## Abstract

Orally administrable aromatic compounds bearing cyclic amino groups as represented by general formula (I) or salts thereof, which are medicinal and useful as cholesterol biosynthesis inhibitors, particularly as 2,3-oxidosqualene cyclase inhibitor, and exhibit a potent serum cholesterol decreasing effect, wherein G1, G2, G3 and G4 are each independently CH or N, with the proviso that at least one of them is N; X and Y are each independently CH or N; Z1 is -SO2-, -CO- or -CH2-; Z2 is a single bond, lower alkylene, lower alkenylene or lower alkynylene; Q is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and n is an integer of 1 to 3.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001年1月4日 (04.01.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 01/00616 A1

(51) 国際特許分類:  
31/496, A61P 3/06, 43/00

C07D 401/14, A61K

(74) 代理人: 渡辺望穂, 外 (WATANABE, Mochitoshi et al.);  
〒101-0032 東京都千代田区岩本町2丁目12番5号 早  
川トナカビル3階 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/04183

(22) 国際出願日: 2000年6月26日 (26.06.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,  
BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,  
MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD,  
SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZW.

(30) 優先権データ:  
特願平11/180879 1999年6月25日 (25.06.1999) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM,  
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 持田製  
薬株式会社 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO.,  
LTD.) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁目7番  
地 Tokyo (JP).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

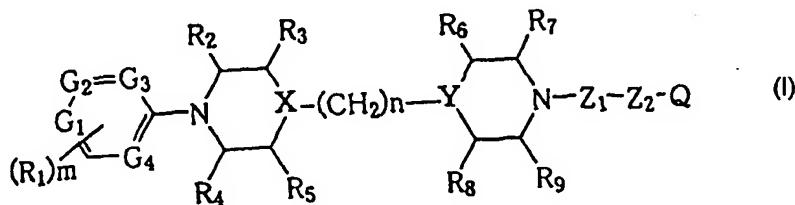
2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイドノート」を参照。

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 西田英光  
(NISHIDA, Hidemitsu) [JP/JP]. 保坂義隆 (HOSAKA,  
Yoshitaka) [JP/JP]; 〒160-8515 東京都新宿区四谷1丁  
目7番地 持田製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(54) Title: CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS INHIBITORS CONTAINING AS THE ACTIVE INGREDIENT AROMATIC  
COMPOUNDS BEARING CYCLIC AMINO GROUPS

(54) 発明の名称: 環状アミノ基を有する芳香族化合物を有効成分とするコレステロール生合成阻害剤



(57) Abstract: Orally administrable aromatic compounds bearing cyclic amino groups as represented by general formula (I) or salts thereof, which are medicinal and useful as cholesterol biosynthesis inhibitors, particularly as 2,3-oxidosqualene cyclase inhibitor, and exhibit a potent serum cholesterol decreasing effect, wherein G<sub>1</sub>, G<sub>2</sub>, G<sub>3</sub> and G<sub>4</sub> are each independently CH or N, with the proviso that at least one of them is N; X and Y are each independently CH or N; Z<sub>1</sub> is -SO<sub>2</sub>- or -CO- or -CH<sub>2</sub>-; Z<sub>2</sub> is a single bond, lower alkylene or lower alkenylene or lower alkynylene; Q is optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; and n is an integer of 1 to 3.

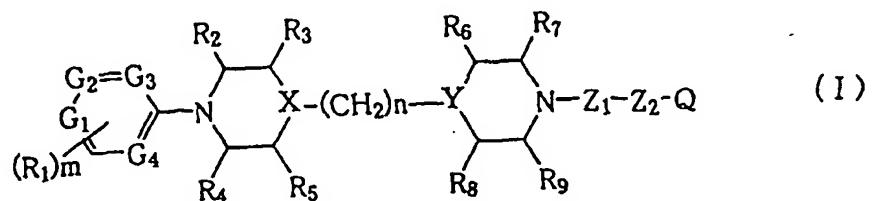
WO 01/00616 A1

(続葉有)



## (57) 要約:

本発明は、医薬であり、コレステロール生合成阻害剤、とりわけ2, 3-オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤として有用であり、強力な血清コレステロール低下作用を示す経口投与可能な、下記式(I)で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩に関する。



(式中、 $\text{G}_1$ 、 $\text{G}_2$ 、 $\text{G}_3$ 、 $\text{G}_4$ は独立にCHまたはNであるが、少なくとも1つはNであり；X、Yは独立にCHまたはNであり； $\text{Z}_1$ は $-\text{SO}_2^-$ 、 $-\text{CO}-$ または $-\text{CH}_2-$ で示される基であり； $\text{Z}_2$ は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり；Qは置換されてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり、nは1～3の整数である。)

## 明 細 書

環状アミノ基を有する芳香族化合物を有効成分とする  
コレステロール生合成阻害剤

## 技術分野

本発明は、医薬であり、コレステロール生合成阻害剤、とりわけ2, 3-オキシドスクワレンシクラーゼ（以下、単に「オキシドスクワレンシクラーゼ」と記す）阻害剤として有用であり、強力な血清コレステロール低下作用を示す経口投与可能な環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその塩に関する。

## 背景技術

近年、急増している循環器系の病変として動脈硬化があり、基礎疾患としても注目されている。動脈硬化は多くの虚血性疾患や出血を引き起こす。例えば、冠状動脈硬化に基づく狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患、脳血管の硬化に基づく脳梗塞や脳出血などの脳血管障害、硬化した脳動脈の機械的圧迫による視神経萎縮や水頭症、腎動脈硬化に基づく腎硬化症、大動脈や末梢動脈の内腔狭窄に基づく動脈瘤や閉塞性動脈硬化症などが挙げられ、これらは時として致命的な症状を引き起こす。動脈硬化とりわけ粥状動脈硬化の発生には、高血圧、高脂血症、喫煙、肥満、糖尿病等が関与しているといわれているが、高脂血症特に高コレステロール血症は心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の重要な危険因子であることが多くの疫学調査によって明らかにされている。

またリピッドリサーチクリニクスのレジンを用いた一次予防試験では、血清コレステロール値が1%低下すると虚血性心疾患の発生は2%低下することが示されている [ジェー・エー・エム・エー (JAMA)、1984年、第251巻、第351頁から第374頁]。従って、血清コレステロール値の適切なコントロールは心筋梗塞、狭心症、脳梗塞等の動脈硬化性疾患の予防または治療に極めて重要である。

それゆえ、血清コレステロール値を低下させる様々な薬剤が開発されている。例えば、胆汁酸を捕捉してその吸収を阻害する薬剤としてコレステラミン (Cholestyramine) およびコレステリポール (Colestipol) が、アシルコエンザイムAコレステロールアシル転移酵素 (ACAT) を阻害することによりコレステロールの腸管吸収を抑制する薬剤等が報告されている。また、コレステロール生合成経路において重要な役割を果たしている3-ヒドロキシ-3メチルグルタリルコエンザイムA (HMG-CoA) 還元酵素の阻害することにより血清コレステロール値を低下させる薬剤としてロバスタチン (Lövastatin) (米国特許第4231938号)、シンバスタチン (Simvastatin) (米国特許第4231938号、米国特許第444784号) およびプラバスタチン (Pravastatin) (米国特許第4346227号) 等はすでに医薬に供されている。

しかしながら、これらHMG-CoA 還元酵素阻害剤の血清コレステロール低下作用は20~30%程度であり、臨床的に満足できるものではない。さらにこれらHMG-CoA 還元酵素阻害剤では、コレステロール合成経路の上流を阻害するため、生体に必用な成分の生合成も阻害されてしまい、これに起因する副作用が懸念されている。従って、より強力で、副作用の少ないコレステロール生合成阻

害剤の開発が望まれていた。

コレステロール生合成経路は大きく3つのステップに分けることができる。その第一段階は酢酸からメバロン酸への転換であり、HMG-CoA還元酵素阻害剤はこの段階に作用し血清コレステロール値を低下させる。第二段階はメバロン酸からスクワレンへの転換であり、最後の第三段階はスクワレンからコレステロールへの転換である。

この最終段階においてオキシドスクワレンシクラーゼによる2, 3-オキシドスクワレンからラノステロールへの変換は最も重要な反応であること、2, 3-オキシドスクワレンシクラーゼを阻害することにより蓄積する2, 3-オキシドスクワレンはジオキシドスクワレンを経てオキシステロールに変換され、このオキシステロールはHMG-CoA還元酵素の阻害因子であることが知られている〔エフ・アール・テイラー (F. R. Taylor) ら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (J. Biol. Chem.)、1986年、第261巻、第15039頁から第15044頁〕。

従って、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤はHMG-CoA還元酵素阻害剤より強力で副作用の少ない薬剤となりうると考えられる。なお、これまでに、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害作用を有する化合物としてWO 97/06802号公報、WO 97/28128号公報、WO 98/35956号公報、WO 98/35959号公報、WO 99/06395号公報等が開示されている。しかしながら、現在までにオキシドスクワレンシクラーゼ阻害作用を有する化合物が、医薬品として製品化されるには至っていない。

コレステロール生合成を阻害する化合物は、いくつかの症候群の治療に有効で

あり、とくに高コレステロール血症および高脂血症の治療に有効である。これらは、動脈硬化性疾患、たとえば心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症、腎硬化症、視神経萎縮、水頭症等のリスクファクターであり、高コレステロール血症および高脂血症治療剤は動脈硬化性疾患の予防及び／または治療剤として有効である。また、真菌類のラノステロールまでのコレステロール生合成経路は哺乳動物と同じであることから、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤には抗真菌作用も期待される〔ジェー・エル・アダムス (J. L. Adams) ら、コンプレヘンシブ・メディシナル・ケミストリー (Comprehensive Med. Chem.)、1990年、第2巻、第333頁から第364頁〕。

医薬品開発においては、目的とする薬理活性のみでなく、長期にわたる安全性が要求される。さらに吸収、分布、代謝、排泄等の各種の面で厳しいクライテリアを満たすことが要求される。例えば、薬物相互作用、脱感受性ないし耐性、経口投与時の消化管吸収、小腸内への移行速度、吸収速度と初回通過効果、臓器バリアー、蛋白結合、薬物代謝酵素の誘導、排泄経路や体内クリアランス、適用方法（適用部位、方法、目的）等において種々の検討課題が要求され、これらを満たすものはなかなか見出されない。

コレステロール生合成阻害剤についてもこれらの医薬品開発上の総合的課題は常にある。そして、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤については、加えて、先述したHMG-CoA 還元酵素阻害剤の有用性の問題点や、副作用の回避が求められているのである。

かかる状況下において、血清コレステロール低下剤として、安全性が高く、有効性に優れかつ使いやすいコレステロール生合成阻害剤が求められている。より

具体的には、例えば他剤との相互作用がなく、用量反応性にすぐれている等の点において、少なくともこれらの1つ以上を解決したヒトを含む哺乳動物に対し経口投与可能な薬剤、とりわけ臨床上使い勝手のよい血清コレステロール低下剤が望まれている。

### 発明の開示

本発明者らは、上記の課題を解決すべく、優れたオキシドスクワレンシクラーゼ阻害作用を有する化合物の提供を目的として銳意研究した結果、本明細書において一般式（I）で示されるように、ピペラジン環またはピペリジン環の組み合わせからなる2個の窒素複素環が相互に炭素数1～3のアルキレン基で架橋した式（I）の化合物において、いずれか一方の窒素複素環に、-Z<sub>1</sub>-Z<sub>2</sub>-Q（ここで、Q：置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール基）で示される置換基を有するとともに、該置換基-Z<sub>1</sub>-Z<sub>2</sub>-Qを有する窒素複素環には、さらに置換基が導入された構造の環状アミノ基を有する芳香族化合物は、極めて優れたオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性をもつ化合物であることを見出して本発明を完成した。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明は、後述する式（I）で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその製薬学的に許容される塩に関する。

具体的には、本発明の第1の態様は、後述する式（I）で示される化合物または製薬学的に許容される塩を有効成分として含有するオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。

より詳しくは、特異的なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。また、経口投与可能なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤であり、さらに経口投与可能な特異的なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。

本発明の第2の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成抑制剤(阻害剤)である。

本発明の第3の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血清コレステロール低下剤である。

本発明の第4の態様は、コレステロール生合成阻害剤の製造のための式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用である。

本発明の第5の態様は、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤の製造のための式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩の使用である。

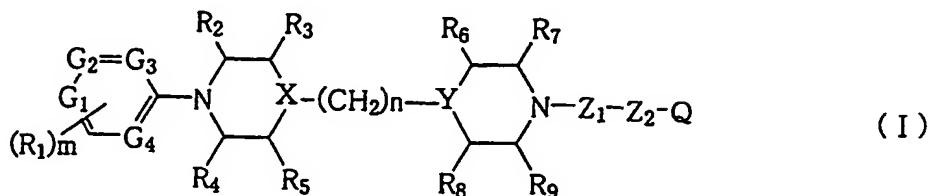
本発明の第6の態様は、式(I)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を用いたオキシドスクワレンシクラーゼが関与する疾患の治療方法である。

かかる疾患としては、例えば、抗コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化性疾患、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、脳出血、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症、腎硬化症、視神経萎縮、水頭症および真菌症等が挙げられる。

またこれらの態様において、好ましいものとして後述の式(II)で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、更に好ましいものとして式(II')、より好ましいものとして(II'')で示される化合物またはその製薬学的に許容さ

れる塩に係る態様が挙げられる。

本発明化合物は、下記式（I）で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物またはその製薬学的に許容される塩に関する。



式中の記号は、以下の意味を示す。

$G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ は独立にCHまたはNであるが、少なくとも1つはNであり：

X, Yは独立にCHまたはNであり:

Z<sub>1</sub> は  $-SO_3^-$ 、 $-CO-$  または  $-CH_2-$  で示される基であり、

Z<sub>2</sub> は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり：

Qは置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基である。

カプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基またはモノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基）から任意に選ばれる置換基であるか、

酸素原子としてG<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、いずれかのNとNオキシド基を形成するか、

またはA群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルケニル基である。

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立に、水素原子であるかもしくはそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成している。

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は独立に、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子であるかまたは下記1)～4)の群から選ばれる基であり、

1) カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基、

2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基で置換されていてもよいピペラジン-1-イルカルボニル基、4位がメチル基もしくは水酸基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)R<sub>10</sub>また

はCONH (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基（ここで、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、pは0～4の整数、qは0～2の整数、rは1～4の整数である。）、3) R<sub>15</sub>で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで、R<sub>15</sub>はカルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、水酸基、低級アルコキ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基（アルドオキシム基）である。）、

4) 或いはR<sub>6</sub>に限りその結合している炭素原子と一緒にになって、R<sub>6a</sub>—C—R<sub>6b</sub>を表すことがあるものとし、このときR<sub>6a</sub>とR<sub>6b</sub>の一方は水素原子で他方はR<sub>6</sub>の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくはR<sub>6a</sub>とR<sub>6b</sub>が同時に低級アルキル基である。

ここでR<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよく、

ただしR<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>の少なくとも1つは水素原子及びカルボニル基のいずれでもない。

R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、

mは独立に0～3の整数、nは1～3の整数である。

前記Qにおける置換基は、下記の(B-1)～(B-3)からなる置換基B群から選ばれる。

(B-1) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフ

ルオロメタンスルホニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキカルボニル基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、環状アミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、水酸基またはモノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、スルファモイルもしくはカルバモイルで置換されていてもよいアミジノ基、 $-\text{NHCR}_{14}-\text{NHR}_{13}$  (式中、 $\text{R}_{13}$ は水素原子もしくはメチル基であり、 $\text{R}_{14}$ はシアノ基で置換されていてもよいイミノ基もしくは $=\text{CHNO}_2$ 基である。) からなる置換基群。

(B-2) フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、フェニルS (O)<sub>t</sub>もしくはヘテロアリールS (O)<sub>t</sub>で示される基 (式中、tは0~2の整数を示す。) からなる置換基群であって、

この(B-2)中のヘテロアリール基は、4個以下の酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含む5ないし6員の芳香族单環基である。

(B-1) または(B-2)の全ての芳香族環についてはさらにC群の置換基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルコキカルボニル基) の任意の1~3個を有していてもよい。

(B-3) 上記(B-1)および(B-2)から選ばれる基を、置換基として任意数有してい

てもよい低級アルキル基から選ばれる基。

Qは上記の置換基の任意の組合せの1～4個の基で置換されていてよい。

なお、本発明化合物は強力なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性を有すること、およびピペラジン環とピペリジン環との組み合わせからなる2つの環を有し、その2つの環の架橋基においてカルボニル基を介在していない点、および、但し書きによる限定により、従来知られている化合物とは異なる。

また、本発明化合物において、ピリジン-4-イル基が置換されているものは、その中間体（後述する式（IV）の化合物、特に式（IV）-bにおいてG<sub>1</sub>がN、G<sub>2</sub>～G<sub>4</sub>がCHの化合物）を安定に取得することが困難であったため、これまでに合成されたことがない。従って上述の先行技術には実に多くの化合物が開示もしくは想定されているにも関わらず、本発明化合物は、最終化合物として取得されていなかった。本発明者らは、反応に工夫を重ね鋭意研究した結果、本発明に示す反応方法により当該中間体を反応性中間体として捕捉し、収率良く最終化合物に導くことに成功した。なお、当該中間体は、本発明の最終化合物以外の合成にも応用が可能である。

本発明の構造式中の基の定義において、

「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

「低級」とは、特に断らない限り、炭素数1ないし6個のいずれかを有する直鎖または分枝状の炭素鎖を意味する。

従って、「低級アルキル基」としては例えばメチル基、エチル基、プロ

ピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルブロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルブロピル基、1, 2, 2-トリメチルブロピル基、1-エチル-1-メチルブロピル基、1-エチル-2-メチルブロピル基が挙げられるが、なかでも炭素数1ないし3個のものが好ましく、メチル基、エチル基が特に好ましい。

「低級アルコキシ基」としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ（アミルオキシ）基、イソペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、2-メチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブロポキシ基、1-エチルブロポキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられ、好ましくは炭素数1～3個のものであり、メトキシ基、エトキシ基がとりわけ好ましい。

「低級アルコキカルボニル基」としては、メトシキカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチル

オキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝状のアルコールと、カルボキシリ基とでエステル形成された基が挙げられる。好ましくは炭素数1ないし3のものが好ましく、メトシキカルボニル基、エトキシカルボニル基である。

「モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基」としては、アミノ基の一つまたは二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換されたアミノ基を意味する。具体的には、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、イソヘキシルアミノ基等が挙げられる。また、ジアルキルアミノ基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基等、炭素数が1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝鎖のアルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、並びに、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロプルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基炭素数が1ないし6個のいずれかの直鎖または分枝鎖のアルキル基で非対称に置換されたジアルキルアミノ基が挙げられる。

「環状アミノ基」としては、ピロリジニル基、ピペリジニル基、メチルピペリジニル等の炭素数2ないし6個の分枝鎖を有していてもよい環状シクロアルキルアミノ基の他、モルホリノ基、ピペラジニル基等の飽和環状アミノ基が挙げられる。これらの環状アミノ基には、更に低級アルキル基、水酸基で置換されている

ものも含まれる。好ましくは、4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル基が挙げられる。

「低級アルキレン基」としては、炭素数が1ないし6個のアルキレン基であり、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基、テトラメチレン基、メチルトリメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、エチルメチルメチレン基、ペンタメチレン基、メチルテトラメチレン基、ジメチルトリメチレン基、トリメチルエチレン基、ジメチルメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルペンタメチレン基、ジメチルテトラメチレン基等が挙げられ、メチレン基、エチレン基、メチルメチレン基、トリメチレン基、ジメチルメチレン基の炭素数1ないし3のアルキレン基が好ましく、メチレン基、エチレン基がより好ましい。

「低級アルケニレン基」としては炭素数が1ないし6個のアルケニレン基であり、ビニレン基、プロペニレン基、イソプロペニレン基、2-ブテニレン基、1, 3-ブタジエニレン基等が挙げられ、好ましくはビニレン基である。

「低級アルキニレン基」としては、エチニレン基、プロピニレン基が挙げられる。

「低級アルケニル基」としては、ビニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、2-ブテニル基、1, 3-ブタジエニル基等が挙げられる。

「低級アルカノイル基」としては、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等が挙げられ、好ましくはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基である。

「低級アルカノイルアミノ基」としては、アミノ基の水素原子が、上記の低級アルカノイル基で置換されている基であり、例えばホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基、ヘキサノイルアミノ基等が挙げられ、好ましくはアセチル基アミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基である。

「低級アルカノイルオキシ基」としては、水酸基の水素原子が、上記の低級アルカノイル基で置換されている基であり、例えばアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ヘキサノイルオキシ基等が挙げられ、好ましくはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基である。

「低級アルキルチオ基」としてはメルカプト基の水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基が挙げられ、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等挙げられる。

「低級アルキルチオカルボニル基」は、先の「低級アルカノイル基」のカルボニル基をチオカルボニル基に変えたものであり、例えば、メチルチオカルボニル基、エチルチオカルボニル基、プロピルチオカルボニル基等が挙げられる。

「低級アルキルスルホニル基」とは、先の「低級アルキルチオ基」の硫黄原子をスルホニル基に置き換えたものであり、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロパンスルホニル基等がある。

「低級アルキルスルフィニル基」とは、上記の「低級アルキルチオ基」の硫黄原子をスルフィニル基に置き換えたものであり、メタンスルフィニル基、エタンスルフィニル基、プロパンスルフィニル基などが挙げられる。

「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、上記の低級アルキルスルホニルアミノ基で置換されたアミノ基であり、メタンスルホニルアミノ基、エタンスルホニルアミノ基などが挙げられる。

「モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基、N—メチルカルバモイル基、N—エチルカルバモイル基、N、N—ジメチルカルバモイル基、N、N—ジエチルカルバモイル基、N—エチル—N—メチルカルバモイル基等が挙げられる。

「低級アルコキシカルボニルアルキル基」とは、先の「低級アルコキシカルボニル基」で置換された低級アルキル基を示し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルエチル基等が挙げられる。

「アリール基」としては、特に断らない限り、具体的にはフェニル基、ナフチル基、ビフェニリル基、アントリル基等の炭素数6～14個の単環もしくは縮合環の炭化水素環アリール基であり、好ましくはフェニル基、ナフチル基、p-ビフェニリル基である。

「ヘテロアリール基」としては、特に断らない限り、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾフラニル基、1、2-ベンゾイソキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾ

リル基、インドリル基、イミダゾピリジル基、オキサゾロピリジル基、イソチアゾロピリジル基、ベンゾチエニル基、ピリジルチエニル基、ナフチリジニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノリジニル基、キノキサリニル基、シンノリニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾチアジニル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、フラザニル基、チアジアゾリル基、テトラゾリル基、ジベンゾフラニル基、ジベンゾチエニル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基等の、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子からなるヘテロ原子等を1ないし4個有する单環もしくは縮合環のヘテロアリール基が挙げられる。

「ヘテロアリールオキシ基」とは、水酸基の水素原子が先述の「ヘテロアリール基」で置換されたものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明化合物中の置換基の定義において好ましいものの態様は以下の通りである。

式(I)のG<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>において、好ましくは、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>のうち少なくとも1つがNであるもの、より好ましくはG<sub>1</sub>がNで、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>2</sub>がNで、G<sub>1</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>3</sub>がNで、G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>1</sub>、G<sub>2</sub>がNで、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>1</sub>、G<sub>3</sub>がNで、G<sub>2</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>1</sub>、G<sub>4</sub>がNで、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>がCHであるもの；G<sub>2</sub>、G<sub>4</sub>がNで、G<sub>1</sub>がCHであるもの；G<sub>1</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がNで、G<sub>2</sub>がCHであるもの。

がCHのものであり、さらに好ましくは、G<sub>1</sub>がNで、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>1</sub>、G<sub>3</sub>がNで、G<sub>2</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるもの；G<sub>1</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がNで、G<sub>2</sub>がCHである。

なお、上記のいずれのG<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>のNにおいてR<sub>1</sub>と一緒にになってN—オキシドを形成しうるが、G<sub>1</sub>のN—オキシドが好ましい。

R<sub>1</sub>として好ましくは、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いはG<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>のいずれかとともに形成されるN—オキシド基である。

mは好ましくは0、1、2、3であり、さらに好ましくは0、1、2であり、より好ましくは0または1である。

nは好ましくは、1、2、3であり、より好ましくは1である。

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>およびR<sub>5</sub>は好ましくは水素原子である。

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>およびR<sub>9</sub>は好ましくは、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子であるか、または下記1)～4)の群から選ばれる基である。

1) カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基、

2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低

級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基で置換されていてもよいピペラジン-1-イルカルボニル基、4位がメチル基もしくは水酸基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)R<sub>10</sub>または-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基（ここで、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基である。）。

3) R<sub>15</sub>で置換されていてもよい低級アルキル基である。

ここで、R<sub>15</sub>はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ-もしくはジ-置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基である。

4) 或いはR<sub>6</sub>に限りその結合している炭素原子と一緒にになって、R<sub>6a</sub>-C-R<sub>6b</sub>を表すことがあるものとし、このときR<sub>6a</sub>とR<sub>6b</sub>の一方は水素原子で他方はR<sub>6</sub>の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくはR<sub>6a</sub>とR<sub>6b</sub>が同時に低級アルキル基である。

ここでR<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよい。

更に好ましくは、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>はそれぞれが結合している環状の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子、または

1) カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル

アルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基；

3)  $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基（ここで $R_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アシルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基である。）であるか、

4) 或いは好ましくは $R_{6a}$ および $R_{6b}$ の一方は水素原子、他方はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基、または $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基であり； $R_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN-ヒドロキシイミノ基であり；或いは $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は同時に低級アルキル基である。

但し、いずれの例においても、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  および $R_9$  の少なくとも1つは水素原子及びカルボニル基のいずれでもない。

X、Yは独立にCHまたはNであるが、好ましくはXがCHでYがCHもしくはNであるか、XがNでYがCHであり、さらに好ましくはXがCHでYがNである。

Z<sub>1</sub>は好ましくは- $SO_2$ -、-CO-または- $CH_2$ -であり、より好まし

くは $-\text{SO}_2-$ である。

$Z_2$ は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基が好ましく、好ましくは単結合である。

前記Qにおいて、アリール基としては、炭素数6～14個の単環もしくは縮合環の炭化水素環アリール基であるが、フェニル基、ビフェニリル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基が好ましく、とりわけフェニル基が好ましい。

またヘテロアリール基としては、酸素原子、硫黄原子もしくは窒素原子からなるヘテロ原子を1ないし4個有する単環もしくは縮合環のヘテロアリール基であるが、好ましくは、チエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、ピリジルフェニル基またはピリジルチエニル基である。

これらが置換されうる置換基としては、先述のB群中でも(B-1) および(B-2)の置換基が好ましい。また(B-1) および(B-2) を置換基として1ないし3個有する低級アルキル基(B-3) を1ないし3個有していてもよい。

ここで $-Z_2-Q$ で示される基(以下Q' ということもある)としては、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニリル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基が好ましく、特にフェニル基が好ましい。

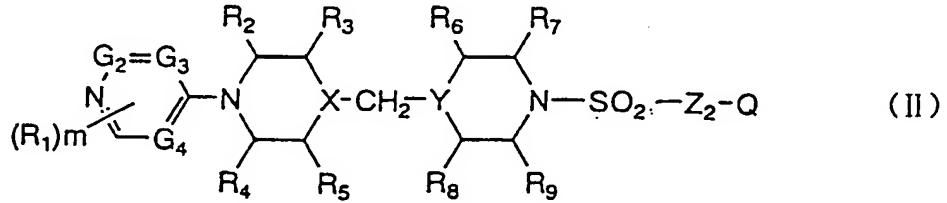
これらは無置換であるかまたは水酸基、アミノ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基、N'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シ

アノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基もしくはエトキシ基から任意に選ばれる置換基で1, 2もしくは3個置換されているものが好ましく、更に好ましくは、塩素原子または臭素原子で1, 2もしくは3個置換されているものが好ましい。

本発明化合物は式(I)の化合物またはその製薬学的に許容される塩に関するが、好ましい置換基の組み合わせをもつものの具体例は以下の通りである。

(1) 式(I)において、少なくともG<sub>1</sub>がNであるものが好ましく、より好ましくは、mが0~2、nが1であり、Z<sub>1</sub>が-SO<sub>2</sub>-である化合物またはその塩である。

この場合、式(I)は、式(II)としても表記される。式(II)の各置換基の定義は、式(I)のそれぞれと同義である。



さらに好ましくは、G<sub>2</sub>~G<sub>4</sub>の組み合わせにおいて、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるか、G<sub>3</sub>がNで、かつG<sub>2</sub>、G<sub>4</sub>がCHであるか、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がNで、かつG<sub>2</sub>がCHであり、

R<sub>1</sub>が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキ

シ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いはG<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>のいずれかとともに形成されるN-オキシド基であり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はそれぞれ水素原子であり、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>はそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、メトキシフェノキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N、N-ジメチルカルバモイル基、N-（2-エチルチオエチル）カルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、ヒドロキシメチル基、メトキシメチル基、メチル基、エチル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、ピペラジン-1-イルカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル基もしくはベンジル基（ここでR<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>までの置換基中において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個のメチル基またはエチル基で置換されていてもよい）であり、

XがCHでYがCHまたはNであるか、XがNでYがCHであり、

Z<sub>2</sub>は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基であり、

Qはフェニル基、ビフェニリル基、1-ナフチル基もしくは2-ナフチル基、チエニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基、ピリジルフェニル基またはピリジルチエニル基であり、これらは、先述のB群中の置換基(B-1)、(B-2)、もしくは(B-1)および(B-2)を置換基と

して1ないし3個有する低級アルキル基(B-3)を1ないし3個有していてもよい。

上記式(II)で示される化合物またはその塩のうちでも、とりわけ好ましくは、式中、G<sub>1</sub>がN、G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub>がCHであり、

R<sub>1</sub>が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、アミノ基、メチル基、エチル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、シアノ基、アミノメチル基、水酸基、ヒドロキシメチル基、カルバモイル基、或いはG<sub>1</sub>とともに形成されるN-オキシド基であり、

mは0、1、2であり、

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>はいずれも水素原子であり、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>はそれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子、カルボキシル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、フェノキシカルボニル基、メトキシフェノキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、カルボキシメチル基、メトキシカルボニルメチル基、N-(2-エチルチオエチル)カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、メチル基、エチル基、ピペリジノカルボニル基もしくはベンジル基であり

XがCH、YがNであり、

-Z<sub>2</sub>-Qで示される基(Q')が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ピフェニリル基、ベンジル基、フェネチル基、スチリル基、2-フェニルエチニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ジベンゾフラニル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基または1,

2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、または水酸基、アミノ基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、アミジノ基、スルファモイルアミジノ基、N'-シアノーグアニジノ基もしくはN'-メチル-2-ニトロ-1, 1-エテンジアミノ基から任意に選ばれる置換基を1、2もしくは3個有している。

ただし式 (I) のいずれの好ましい化合物の範囲においても  $R_6$  、  $R_7$  、  $R_8$  および  $R_9$  の少なくとも 1 つは水素原子もしくはカルボニル基ではない。

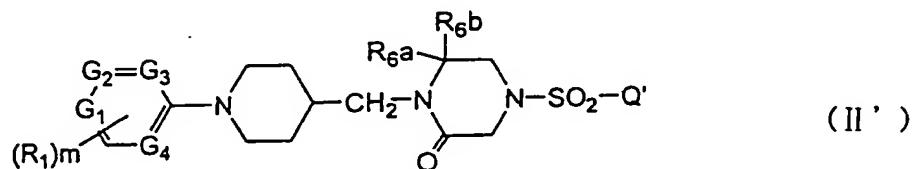
或いはまた、式 (I) のうち、

$R_1 \sim R_5$ 、 $R_7$  および  $R_9$  が全て水素原子であり、

$R_6$  は、その結合している炭素原子と一緒にになって  $R_{6a}-C-R_{6b}$  ( $R_{6a}$  と  $R_{6b}$  の一方は水素原子で他方は  $R_6$  の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくは  $R_{6a}$  と  $R_{6b}$  が同時に低級アルキル基である) であり、

$R_3$  がその結合する炭素原子と共にカルボニル基であり、

$n$ が1であり、また $-Z$ 、 $-Q$ を $Q'$ として示し、このうち各置換基を好ましいものに限定したものとして下記式 (II') に示す。



式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ は独立にCHまたはNであるが少なくとも1つはNであり；

$R_{6a}$ および $R_{6b}$ の一方は、水素原子、他方は、

1) カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくは水酸基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは- $CONH(CH_2)_pS(O)R_{10}$ または- $CONH(CH_2)_qNR_{11}R_{12}$ で示される基から選ばれる基（式中 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ および $R_{12}$ は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、 $p$ は0～4の整数、 $q$ は0～2の整数、 $r$ は1～4の整数である）であるか、または

3)  $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基であり； $R_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基であり、

あるいは、 $R_{6a}$ および $R_{6b}$ は同時に低級アルキル基であり、

Q' は任意のハロゲン原子 1 ~ 4 個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいアリール低級アルケニレン基である。

上記式 (II') において、少なくとも G<sub>1</sub> が N であるものが好ましい。

さらに好ましくは、G<sub>1</sub> が N であり、かつ

G<sub>2</sub>、G<sub>3</sub>、G<sub>4</sub> が CH であるか、G<sub>3</sub> が N、G<sub>2</sub>、G<sub>4</sub> が CH であり、

R<sub>6a</sub> および R<sub>6b</sub> の一方は水素原子、他方は、

1) カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか、

2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4 位がメチル基もしくは水酸基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>S(O)<sub>q</sub>R<sub>10</sub> または -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> で示される基から選ばれる基 (式中 R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、p は 0 ~ 4 の整数、q は 0 ~ 2 の整数、r は 1 ~ 4 の整数である) であるか、または

3) R<sub>15</sub> で置換されていてもよい低級アルキル基であり；R<sub>15</sub> はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級ア

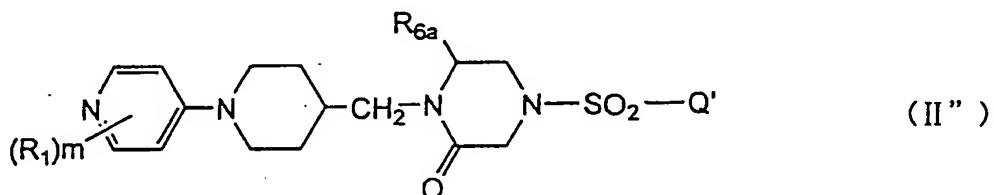
ルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいは  
N—ヒドロキシミノ基であり、

或いは、 $R_6$  および  $R_6'$  は同時に低級アルキル基であり、

$Q'$  はフェニル基、ビフェニリル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、  
ビフェニリル基もしくはスチリル基であり、これらは、任意のハロゲン原子 1 な  
いし 4 個で置換されていてもよい。

上記式 (II') において、とりわけ好ましくは、 $G_1$  が N、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$  が CH であり、 $Q'$  がフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ピフェニル基、スチリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはハロゲン原子（フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）から任意に選ばれる置換基、とりわけ塩素原子、臭素原子を 1、2 もしくは 3 個有するものであり、特に  $Q'$  がハロゲン化されていてもよいフェニル基を有する化合物またはその塩である。

また、更に好ましいものに限定すると、下記式（II”）で示される化合物またはその塩が挙げられる。



式中  $R_1$ 、 $R_{6a}$ 、 $m$  および  $Q'$  は、式 (II') の  $R_{6a}$  の置換基および  $Q'$  の定義を表わすが、より好ましくは、 $R_{6a}$  がカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基、或いは  $R_1$  で置

換されていてもよい低級アルキル基であり、ここでR<sub>15</sub>は、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基であり、

更に好ましくは、R<sub>6</sub>がカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基であり、

Q'が、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニリル基、スチリル基であり、これらの芳香族環は無置換であるか、またはハロゲン原子から任意に選ばれる置換基、とりわけ塩素原子、臭素原子を1、2もしくは3個有するものであり、より好ましくは、Q'がハロゲン化されていてもよいフェニル基である。

式(I)で示される化合物の好ましい例として、以下のものが列挙される。

(R)-4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-  
-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-  
オン、

(R)-4-ベンゼンスルホニル-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-  
ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、

(R)-4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1

– [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

(R) – 4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – カルボキシ – 1 – [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

(R) – 4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – エトキシカルボニル – 1 – [1 – (3 – クロロ – 4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

(R) – 4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – カルボキシ – 1 – [1 – (3 – クロロ – 4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – エトキシカルボニル – 1 – [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – カルボキシ – 1 – [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – エトキシカルボニル – 1 – [1 – (3 – クロロ – 4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – カルボキシ – 1 – [1 – (3 – クロロ – 4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

4 – ベンゼンスルホニル – 6 – カルボキシ – 1 – [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オン、

(R) – 4 – (4 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – メトキシメチル – 1 – [

1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン、  
(S) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6-メトキシメチル-1 - [  
1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン、  
(R) - 6-エトキシカルボニル-4 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) -  
1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-  
2-オン、  
(R) - 6-エトキシカルボニル-4 - (4-メトキシベンゼンスルホニル) -  
1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-  
2-オン、  
(R) - 4 - [4 - (エトキシカルボニル) ベンゼンスルホニル] - 6-エトキ  
シカルボニル-1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペ  
ラジン-2-オン、  
(R) - 6-エトキシカルボニル-4 - (4-メチルベンゼンスルホニル) - 1  
- [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2 -  
オン、  
(R) - 6-エトキシカルボニル-4 - [4 - (トリフルオロメチル) ベンゼン  
スルホニル] - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペ  
ラジン-2-オン、  
(R) - 4 - (2-プロモベンゼンスルホニル) - 6-エトキシカルボニル-1  
- [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2 -  
オン、  
(R) - 4 - (3-プロモベンゼンスルホニル) - 6-エトキシカルボニル-1

－ [1－(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン等のフェニル(とりわけ4-ハロゲン化フェニル)スルホンアミド誘導体タイプが挙げられる。

あるいはまた、

(R)－4－(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)－6-メトキシカルボニル－1－[1－(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、

(R)－4－(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)－6-フェノキシカルボニル－1－[1－(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、

(R)－4－(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)－6－(2-メトキシフェノキシカルボニル－1－[1－(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン等のハロゲン化ナフタレンスルホンアミド誘導体タイプも好ましい。

また、本発明化合物は不斉炭素を有する場合があり、本発明化合物には、幾何異性体、互変異性体、光学異性体などの各種の立体異性体の混合物や単離されたものが含まれる。かかる立体異性体の単離、精製は、優先晶出やカラムクロマトグラフィーを用いた光学分割あるいは不斉合成を通じて当業者が通常の技術により為し得ることができる。

本発明化合物(I)は、酸付加塩を形成する場合がある。また、置換基の種類によっては塩基との塩を形成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容しうる塩であれば特に限定されないが、具体的には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ

化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の鉱酸類、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマール酸、マレイン酸、乳酸、ギ酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マンデル酸等の有機カルボン酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸等の有機スルホン酸類、アスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸類等との酸付加塩；ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ピリジン、リジン、アルギニン、オルニチン等の有機塩基との塩や、アンモニウム塩等が挙げられる。

また、本発明化合物の塩には、モノ塩、ジ塩もしくはトリ塩が含まれる。或いは本発明化合物は側鎖の置換基によっては、酸付加塩と塩基との塩との両方を同時に形成しうる。

更に本発明は、化合物（I）の水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物や結晶多形のもの等も含まれる。なお、当然ながら本発明は、後述実施例に記載された化合物に限定されるものではなく、式（I）で示される環状アミノ基を有する芳香族化合物または製薬学的に許容される塩の全てを包含するものである。

#### （製造法）

式（I）で表される本発明化合物は、以下に示される製造法により得ることができる。

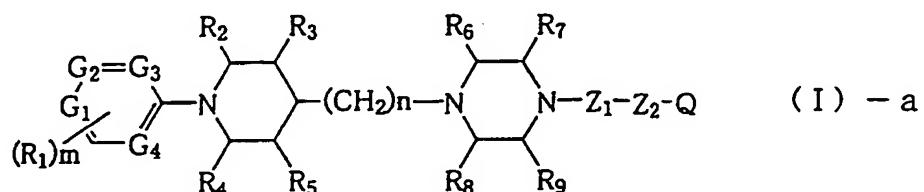
以下の＜製造法1＞、＜製造法2＞、＜製造法3＞および説明中の式（I）、式（I）-a、式（I）-b、式（III）、式（IV）-a、式（IV）-b、

式 (IV) - c、式 (IV) - d、式 (IV) - e、式 (V)、式 (VI)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (X)、式 (XI)、式 (XII)、式 (XIII)、式 (XIV)、式 (XV)、式 (XVI)、式 (XVII)、式 (XVIII)、式 (XIX)、式 (XX)、式 (XXI) - a、式 (XXI) - b、式 (XXII)、式 (XXIII)、式 (XXIV)、式 (XXV)、式 (XXVI)、式 (XXVII)、式 (XXVIII)、式 (XXIX)、式 (XXX)、式 (XXXI)、式 (XXXII) - a、式 (XXXII) - b、式 (XXXIII)、式 (XXXIV)、および式 (XXXV) で表される化合物さらに式中における  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $Q$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 、 $r$ 、 $t$  の定義は前記と同一である。

本発明化合物である式 (I) で代表される化合物およびその塩の合成は、文献公知または市販の化合物から容易に製造することが可能である式 (III)、式 (IX)、式 (XIV)、式 (XIX) あるいは式 (XXIV) で表される化合物またはそれらの塩から<製造法 1>、<製造法 2>および<製造法 3>により製造することができる。以下、詳細に製造方法を説明する。

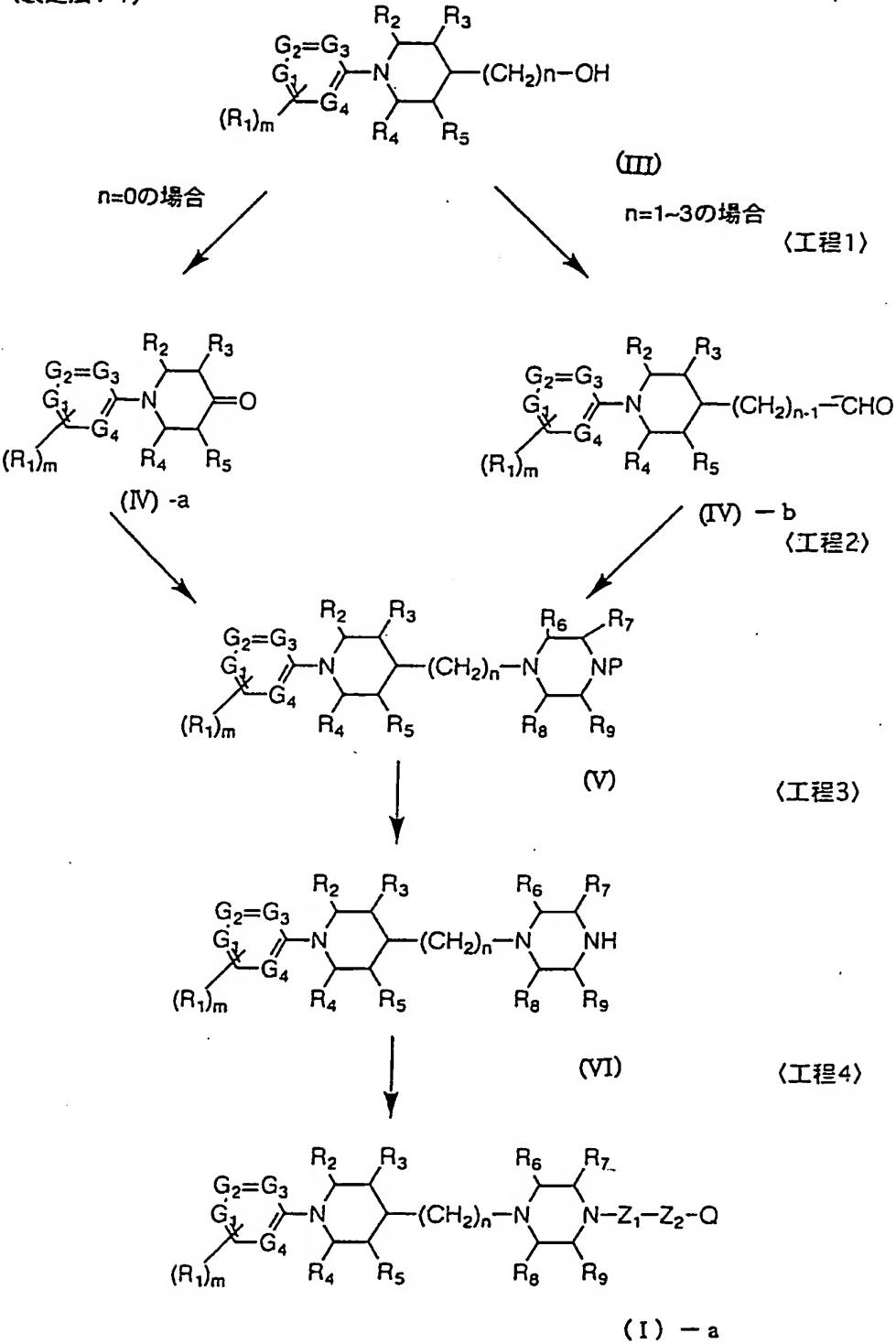
#### <製造法 1>

式 (I) で  $X=CH$ 、 $Y=N$  の場合の化合物群を式 (I) - a で表し、以下に製造法を示す。



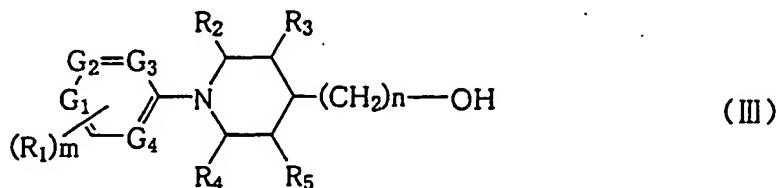
(式中、 $G \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ の定義は前記と同一である。) で表される化合物またはその塩は、以下の（製造法1-1）（製造法1-2）（製造法1-3）により製造される。

(製造法1-1)



### (製造法 1-1) <工程 1>

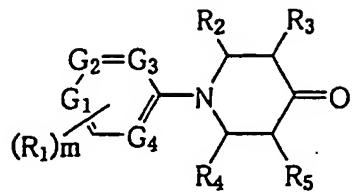
市販品から容易に誘導可能な式(Ⅲ)で表わされる化合物またはその塩の酸化反応を行う。



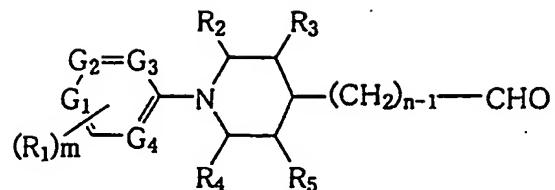
(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_5$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

以下に、より詳細に製造方法を説明するがこの方法に何ら限定されるものではない。

式(III)で表わされる化合物またはその塩をSwern酸化(ジメチルスルホキシド(DMSO)／しう酸クロリド)、テトラプロピルアンモニウムパールテナート(TPAP)／N-メチルモルホリン-N-オキシド酸化、Corey-Kim酸化(N-クロロスクシンイミド(NCS)－ジメチルスルフィド(DMS)錯体)、ピリジニウムジクロメート(PDC)酸化、ピリジニウムクロロクロメート(PCC)酸化、Jones酸化(Na, Cr, O, / Cr(VI)／硫酸)等の酸化反応、好ましくはDMSO／しう酸クロリドを用い、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、-78℃から0℃、好ましくは-78℃から-65℃で、反応が十分進行する時間、具体的には15分から1時間でSwern酸化を行い、n=0の場合は、下記式(IV)-aを、n=1~3の場合は下記式(IV)-bで表される化合物またはその塩を製造することができる。



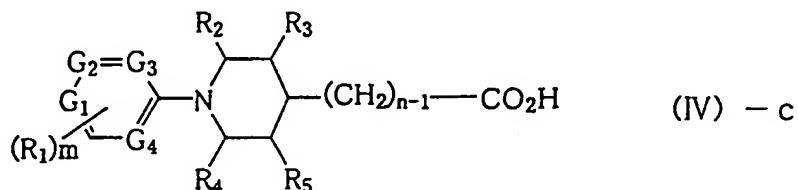
(IV) - a



(IV) - b

(式中、 $\text{G}_1 \sim \text{G}_4$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

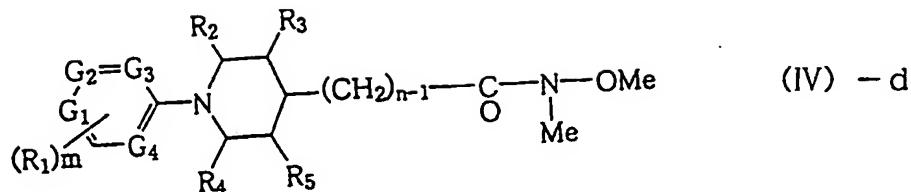
また、(IV) - b の製造法に関しては、対応する式 (IV) - c より、製造することも可能である。



(式中、 $\text{G}_1 \sim \text{G}_4$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ 、 $m$ は前記と同一の定義を、 $n$ は1-3を表す。)

すなわちトルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、メチルブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒好ましくはテトラヒドロフランを溶媒として、アルゴン雰囲気下、還元剤を用い反応を行う。

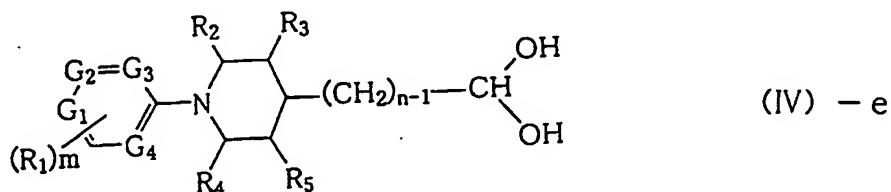
一般的にカルボン酸から直接アルデヒドに還元可能な還元剤は全て使用可能であり、さらにカルボン酸から容易に誘導可能なエステル基、アミド基、酸ハライド等に変換後アルデヒドに還元可能な還元剤は全て使用可能であるが、中でも好ましくは、まず下記式 (IV) - d で表されるアミドを文献既知 (テトラヘドロンレターズ, 22巻, 3815頁1981年) の方法で合成する。



(式中、 $\text{G}_1 \sim \text{G}_4$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ 、 $m$ は前記と同一の定義を、 $n$ は1-3を表す。)

次いで、このアミドをリチウムアルミニウムハイドライドやジイソブチルアルミニウムハイドライド等の温和な還元剤を用い、トルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、メチルブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒好ましくはテトラヒドロフランを溶媒として、アルゴン雰囲気下、-78°Cから室温好ましくは冰冷下で反応を行い、式(IV)-bで表される化合物またはその塩を製造することもできる。

また、必要に応じて式(IV)-bで表される化合物は、式(IV)-eで表される化合物またはその塩として、単離し、次の反応に用いることができる。



(式中、 $\text{G}_1 \sim \text{G}_4$ 、 $\text{R}_1 \sim \text{R}_5$ 、 $m$ は前記と同一の定義を、 $n$ は1-3を表す。)

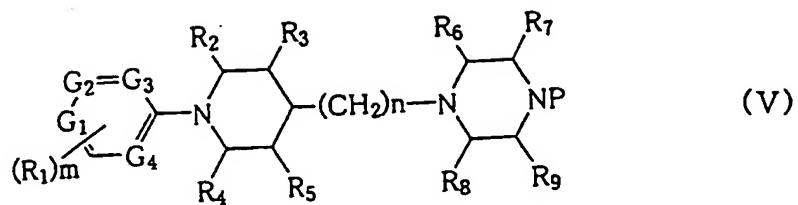
## (製造法 1-1) &lt;工程 2&gt;

次に、<工程 1>で得られた式 (IV) - a、式 (IV) - b で表される化合物またはその塩と下記式 (VII) で表される化合物またはその塩とトルエン、ベンゼンなどの芳香族炭化水素溶媒、クロロホルム、塩化メチレン、ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として、酢酸の存在下あるいは非存在下、好ましくは酢酸存在下に、アルゴン雰囲気下、還元剤を用い反応を行う。



(式中、R<sub>6</sub> ~ R<sub>9</sub> は前記と同一の定義を表し、P は トープトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルを代表とするカルバメート類、ホルミル、アセチル、ベンゾイルを代表とするアミド類、ベンジル、アリル、トリチル、メトキシメチルを代表とするアルキル類等の 2 級アミンの保護基を表す。)

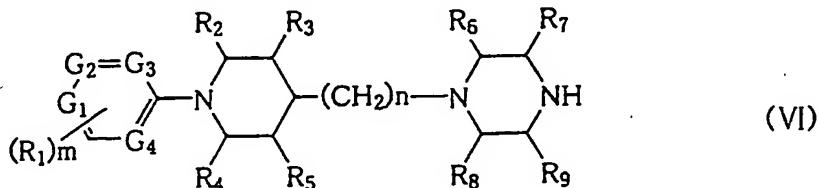
一般的にイミノ基をアミノ基に還元可能な還元剤は全て使用可能であるが、中でも好ましくはナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、ナトリウムボロハイドライド、リチウムボロハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ナトリウムシアノボロハイドライド等の還元剤を用い、-78 °C から室温で、好ましくは冰冷下で反応が十分進行する時間、具体的には 3 時間から 12 時間で還元的アミノ化反応を行い、式 (V) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $P$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

### (製造法 1-1) <工程 3>

次に、<工程2>で得られた式(V)で表される化合物またはその塩をアニソールの存在下あるいは非存在下、好ましくは存在下に、トリフルオロ酢酸、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、あるいは、約5%から20%の塩化水素ガスを含むメタノール溶液、または約5%から20%の塩化水素を含む酢酸エチル溶液を用い、アルゴン雰囲気下に、氷冷下から室温で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には3時間から12時間で脱保護反応を行い、式(VI)で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

### (製造法 1-1) <工程 4>

次に、<工程3>で得られた式(VI)で表される化合物またはその塩と、

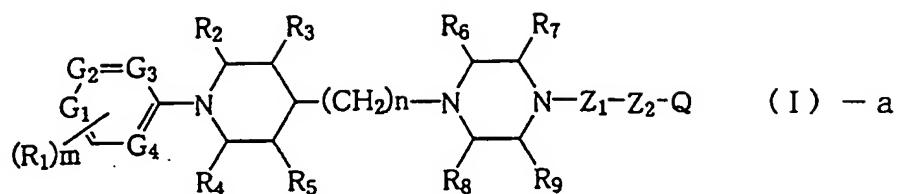
式  $W - Z_1 - Z_2 - Q \cdots$  (VII)

(式中、Wはハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等の脱離基、あるいはアルコール、アルコキシ基等の交換可能な置換基を表し、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、Q、は前記と同一の定義を表す。)

で表される反応性誘導体またはその塩と、

炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、

溶媒としてアセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン (THF) に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行うか、あるいはトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) を用い、式 (VII) で表される化合物を活性化した後、反応に関与しない溶媒中 (例えば、THF、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等) にて室温または室温から溶媒の沸点までの温度で加熱して、式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。

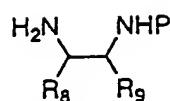


(式中、 $G \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ の定義は前記と同一である。)

式 (I) - a で表される化合物中の置換基  $(R_1)_m$  に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導入することが可能である。

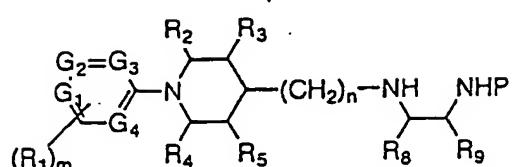
式 (I) - a で表される化合物は、以下の (製造法 1 - 2) によって製造することもできる。

(製造法1-2)



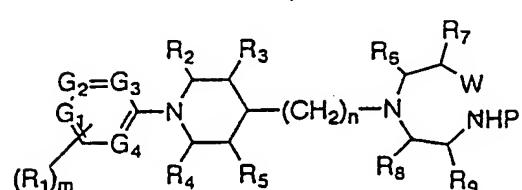
(IX)

&lt;工程1&gt;



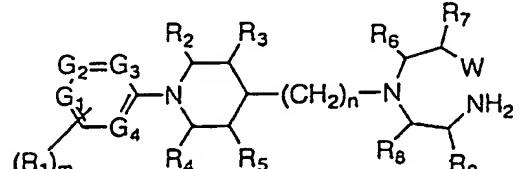
(X)

&lt;工程2&gt;



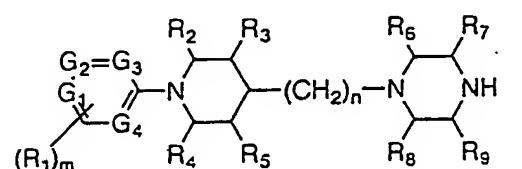
(XI)

&lt;工程3&gt;



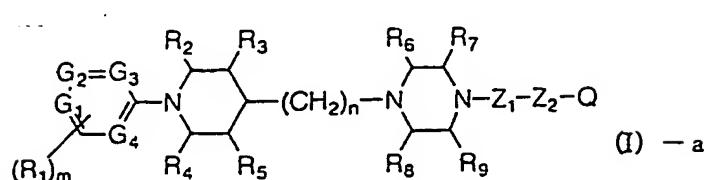
(XII)

&lt;工程4&gt;



(VI)

&lt;工程5&gt;



(I) - a

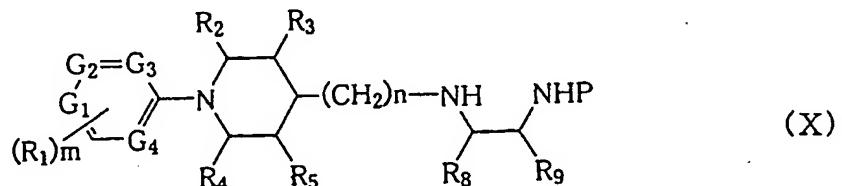
## (製造法 1-2) &lt;工程 1&gt;

前記(製造法 1-1) <工程 1>と同様な方法で市販品より誘導した式(IV)-aあるいは式(IV)-bで表される化合物またはその塩と、下記式(IX)で表される化合物またはその塩



(式中、P、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>は前記と同一の定義を表す。)

とを、(製造法 1-1) <工程 2>と同様の方法で反応させ、下記式(X)で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、G<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、P、R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、m、nは前記と同一の定義を表す。)

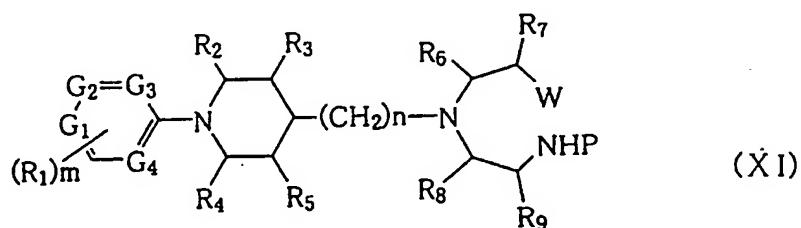
## (製造法 1-2) &lt;工程 2&gt;

次に、<工程 1>で得られた式(X)で表される化合物またはその塩と、下記式(XIII)で表される化合物またはその塩と、



(式中、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、Wは前記と同一の定義を表す。)

炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジアルキルアニリン等の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド（D M F）等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン（T H F）に代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度、好ましくは室温で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行うか、あるいはトリフェニルホスフィン、トリプチルホスフィン等のリン化合物とアゾジカルボン酸ジエチル（D E A D）を用い、式（X III）で表される化合物を活性化した後、反応に関与しない溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等）室温または室温から溶媒の沸点までの温度で加熱して、式（X I）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

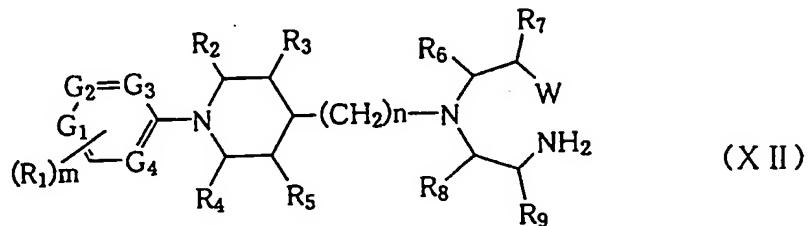


（式中、G<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、P、R<sub>1</sub>～R<sub>9</sub>、W、m、nは前記と同一の定義を表す。）

（製造法1-2）<工程3>

次に、<工程2>で得られた式（X I）で表される化合物またはその塩を、

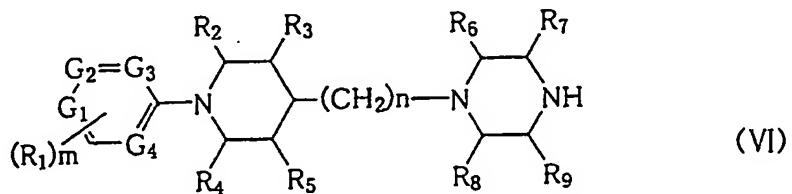
(製造法 1-1) <工程 3>と同様な反応を行うことにより、式 (X II) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、W、m、nは前記と同一の定義を表す。)

(製造法 1-2) <工程 4>

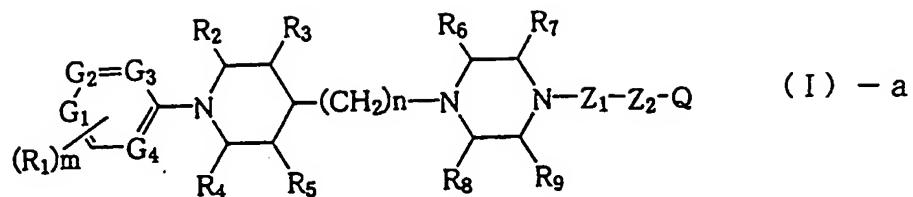
次に、<工程 3>で得られた式 (X II) で表される化合物またはその塩を（製造法 1-2）<工程 2>と同様な反応を行い、式 (VI) で表される化合物またはその塐を製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、m、nは前記と同一の定義を表す。)

(製造法 1-2) <工程 5>

次に、<工程 4>で得られた式 (VI) で表される化合物またはその塩と、前記式 (VII) で表される化合物またはその塩を、（製造法 1-1）<工程 4>と同様な反応を行い、式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。

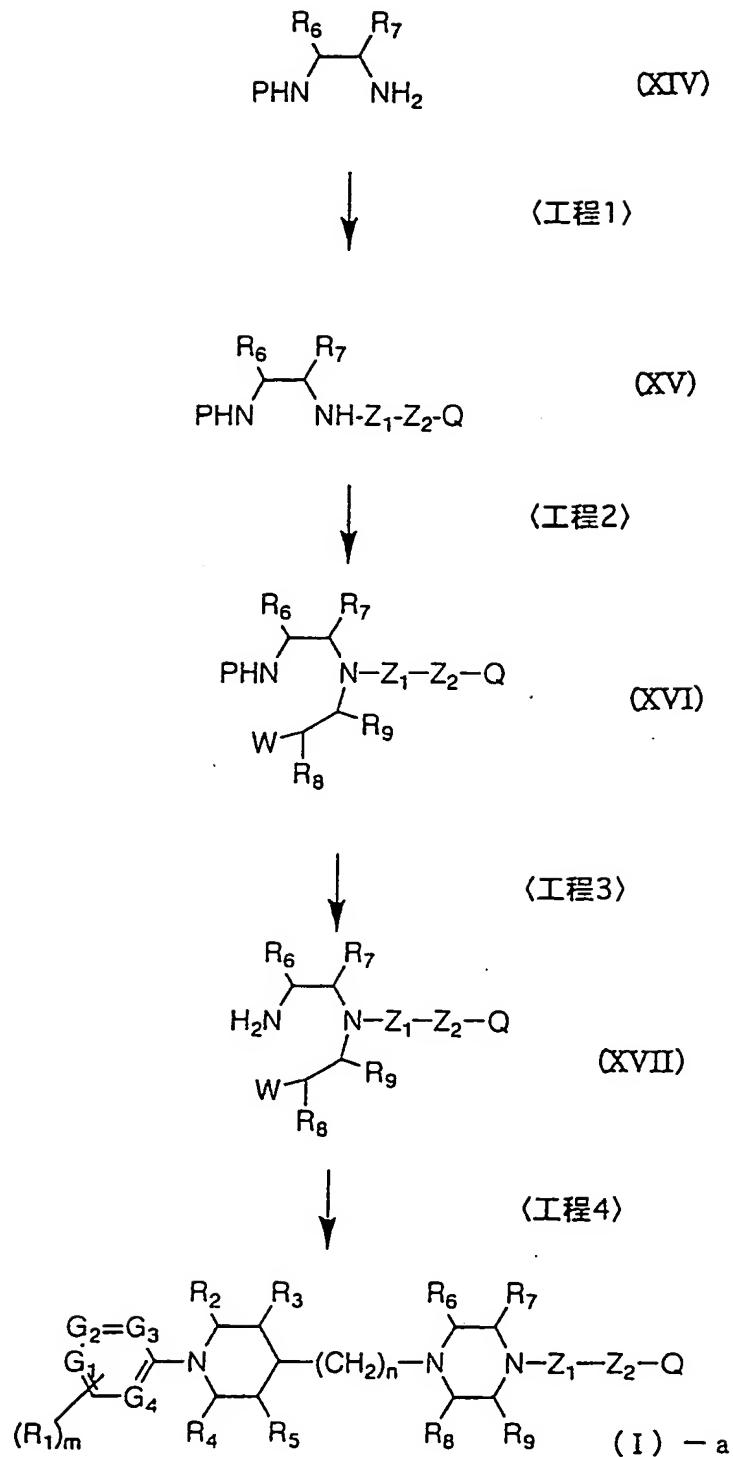


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

式 (I) - a で表される化合物中の置換基 ( $R_1$ ) <sub>m</sub> に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導くことが可能である。

式 (I) - a で表される化合物は、以下の (製造法 1 - 3) によって製造することもできる。

(製造法1-3)



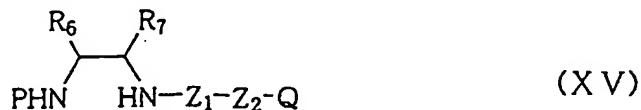
## (製造法 1-3) &lt;工程 1&gt;

市販品から容易に誘導可能な下記式 (XIV) で表わされる化合物またはその塩



(式中、P、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>は前記と同一の定義を表す。)

を、(製造法 1-1) <工程 4>と同様の反応を行い、式 (XV) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、P、Q、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>は前記と同一の定義を表す。)

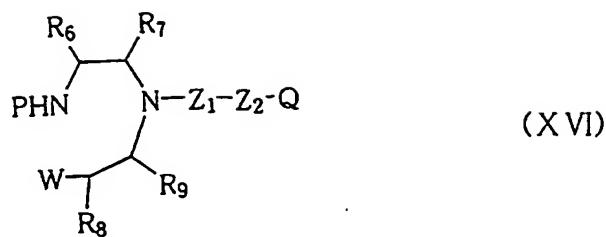
## (製造法 1-3) &lt;工程 2&gt;

次に、<工程 1>で得られた式 (XV) で表される化合物またはその塩と、市販品あるいは市販品から容易に誘導される下記式 (XVII) で表される化合物またはその塩



(式中、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、Wは前記と同一の定義を表す。)

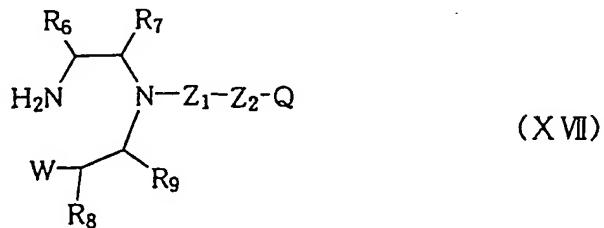
とを、(製造法 1-2) <工程 2>と同様な反応を行い、下記式 (XVI) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、P、Q、R<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>、W、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>は前記と同一の定義を表す。)

(製造法1-3) <工程3>

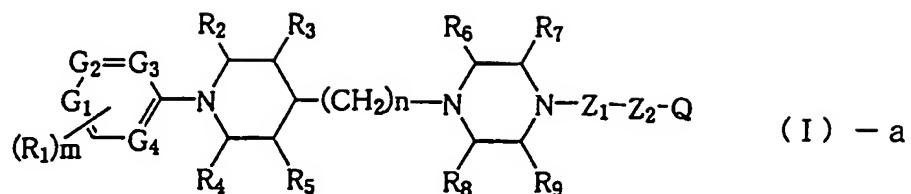
次に、<工程2>で得られた式(X VI)で表される化合物またはその塩を、(製造法1-1) <工程3>と同様な反応を行い、式(X VII)で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、Q、R<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>、W、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>は前記と同一の定義を表す。)

(製造法1-3) <工程4>

次に、<工程3>で得られた式(X VII)で表される化合物またはその塩を、(製造法1-1) <工程1>と同様な方法で市販品より誘導した式(IV)-aあるいは式(IV)-bで表される化合物またはその塩と、(製造法1-1) <工程2>と同様の方法で反応を行い、式(I)-aで表される化合物またはその塩を製造することができる。

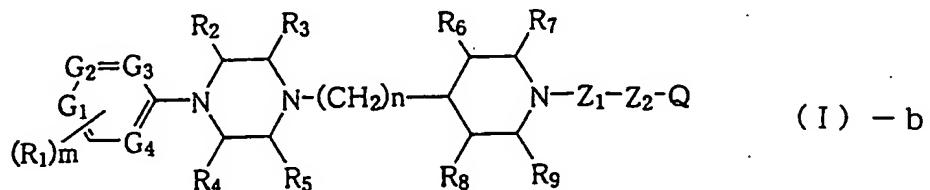


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

式 (I) - a で表される化合物中の置換基 ( $R_1$ )<sub>m</sub> に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導入することが可能である。

### 〈製造法2〉

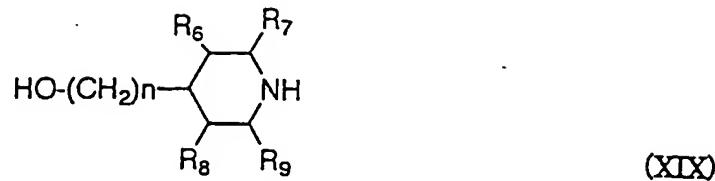
式 (I) で  $X=N$ 、 $Y=CH$  の場合の化合物群を式 (I) - b で表し、以下に  
製造法を示す。



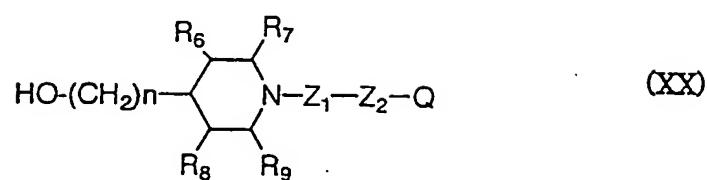
(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

で表わされる化合物またはその塩は、以下の（製造法2-1）および（製造法2-2）により製造することができる。

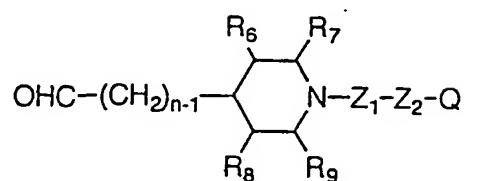
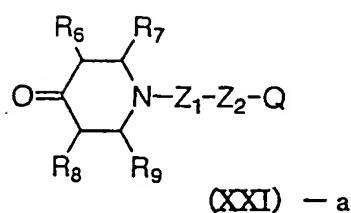
(製造法2-1)



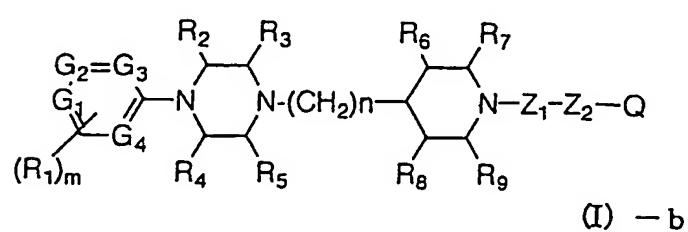
〈工程1〉



n=0の場合

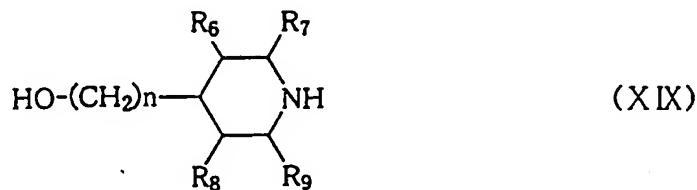
〈工程2〉  
n=1~3の場合

〈工程3〉



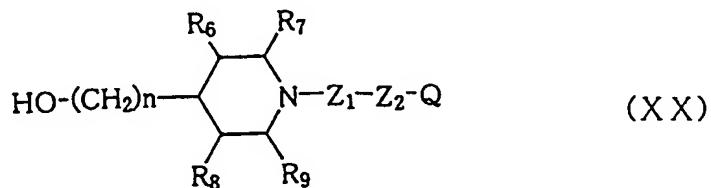
## (製造法 2-1) &lt;工程 1&gt;

市販品あるいは文献公知の方法で得られる式 (IX) で表わされる化合物またはその塩を、



(式中、  $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$  、  $n$  は前記と同一の定義を表す。)

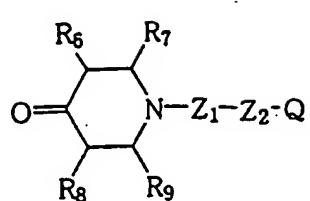
式  $\text{W}-\text{Z}_1-\text{Z}_2-\text{Q} \cdots (\text{VII})$  ( $\text{W}$ 、  $\text{Z}_1$ 、  $\text{Z}_2$ 、  $\text{Q}$  は前記式 (VII) と同一定義) で表される反応性誘導体またはその塩と、 (製造法 1-1) <工程 4> と同様に反応させ、 式 (XX) で表される化合物またはその塩を製造することができる。



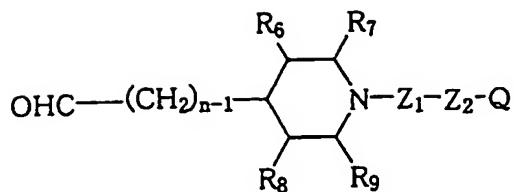
(式中、  $\text{Q}$ 、  $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$  、  $\text{Z}_1$ 、  $\text{Z}_2$ 、  $n$  は前記と同一の定義を表す。)

## (製造法 2-1) &lt;工程 2&gt;

次に、 <工程 1> で得られた式 (XX) で表わされる化合物またはその塩を、 (製造法 1-1) <工程 1> と同様な反応を行い、  $n = 0$  の場合は下記式 (XXI) - a を、  $n = 1 \sim 3$  の場合は下記式 (XXI) - b で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(XXI) - a

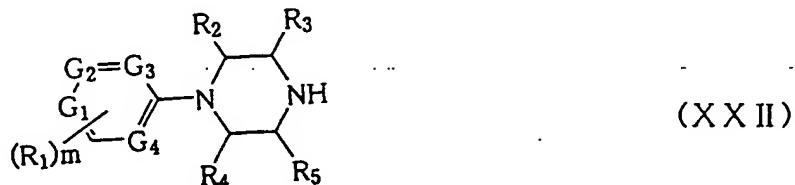


(XXI) - b

(式中、Q、R<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

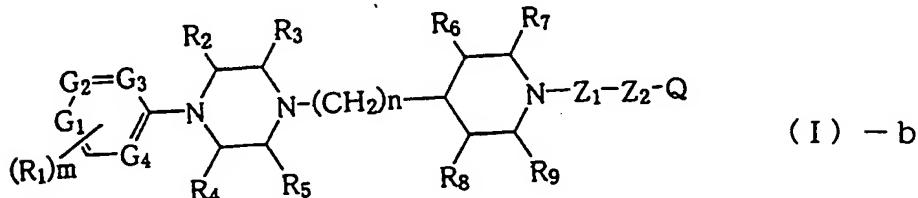
(製造法2-1) <工程3>

次に、<工程2>で得られた式(XXI) - aまたは式(XXI) - bで表わされる化合物またはその塩を、下記式(XXII)で表わされる化合物またはその塩



(式中、G<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>、mは前記と同一の定義を表す。)

と、(製造法1-1) <工程2>と同様の反応を行い、式(I) - bで表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



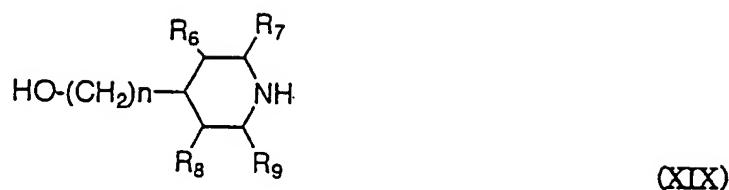
(I) - b

(式中、G<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、Q、R<sub>1</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、m、nは前記と同一の定義を表す。)

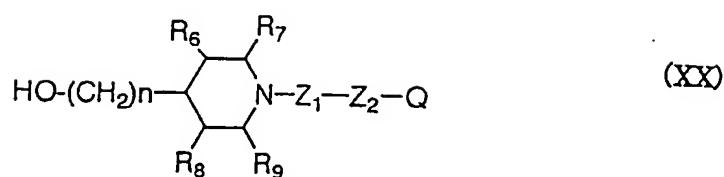
式 (I) - b で表される化合物中の置換基 ( $R_1$ )<sub>m</sub> に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導入することができる。

式 (I) - b で表される化合物は、以下の製造法 (2-2) によって製造することができる。

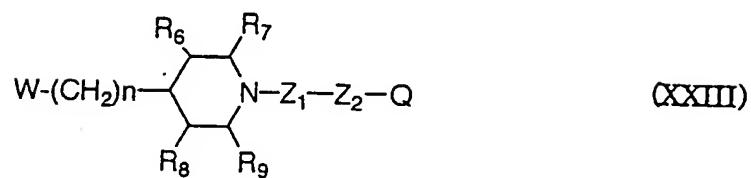
(製造法2-2)



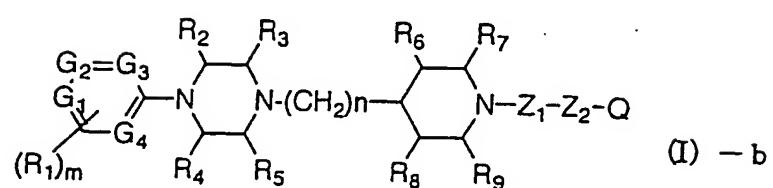
〈工程1〉



〈工程2〉

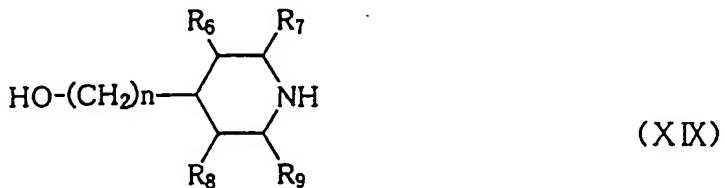


〈工程3〉



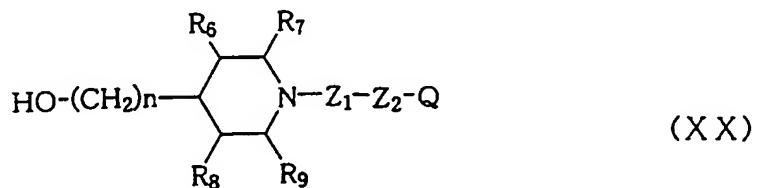
## (製造法 2-2) &lt;工程 1&gt;

市販品あるいは文献公知の方法で得られる式 (XIX) で表わされる化合物またはその塩を、



(式中、  $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$  、  $n$  は前記と同一の定義を表す。)

式  $\text{W}-\text{Z}_1-\text{Z}_2-\text{Q} \cdots$  (VII) (式中、  $\text{W}$ 、  $\text{Z}_1$ 、  $\text{Z}_2$ 、  $\text{Q}$  は前記式 (VII) と同一定義) で表される反応性誘導体またはその塩と、 (製造法 1-1) <工程 4> と同様な反応を行い、 式 (XX) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

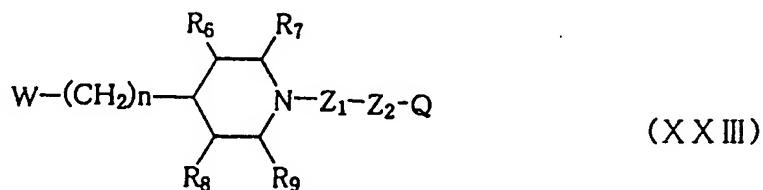


(式中、  $\text{Q}$ 、  $\text{R}_6 \sim \text{R}_9$  、  $\text{Z}_1$ 、  $\text{Z}_2$ 、  $n$  は前記と同一の定義を表す。)

## (製造法 2-2) &lt;工程 2&gt;

次に、 <工程 1> で得られた式 (XX) で表わされる化合物またはその塩を、 クロロホルム、 塩化メチレン、 ジクロルエタンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、 好ましくは塩化メチレンを溶媒として、 チオニルクロライド、 五塩化リン、 オキシ塩化リン、 チオニルプロマイド、 五臭化リン、 オキシ臭化リン、 好

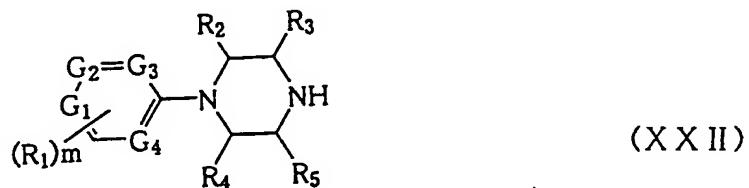
ましくは、チオニルクロライド、チオニルプロマイドを用い、-20℃から50℃で、好ましくは氷冷下から室温で反応を行うか、あるいは、四塩化炭素か四臭化炭素を溶媒として、トリフェニルホスフィンを用いて、室温から溶媒の還流下で反応を行う。あるいは、エーテル、THF等のエーテル系の溶媒、好ましくはエーテルを用い、三塩化リン、三臭化リン、好ましくは三塩化リンを用い、-20℃から50℃で、好ましくは氷冷下で反応を行い、式 (XXIII) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、Q、R<sub>6</sub>～R<sub>9</sub>、W、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

(製造法 2-2) <工程 3>

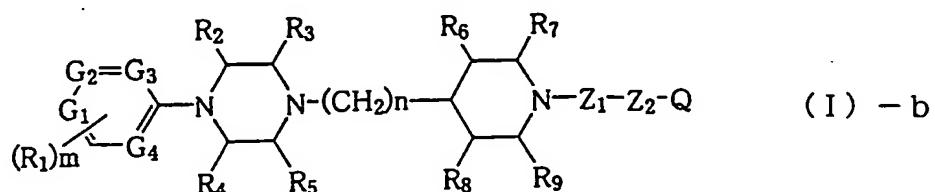
次に、<工程 2>で得られた式 (XXIII) で表わされる化合物またはその塩と式 (XXII) で表わされる化合物またはその塩



(式中、G<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、R<sub>1</sub>～R<sub>5</sub>、mは前記と同一の定義を表す。)

を、例えば炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸カルシウム、水素化ナトリウム等の無機塩基またはトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジアルキルアニリン等

の有機塩基、好ましくはトリエチルアミンを用いて、溶媒としてアセトニトリル、DMF等の極性溶媒、クロロホルム、塩化メチレンに代表されるハロゲン化炭化水素溶媒、エーテル、THFに代表されるエーテル系溶媒、好ましくは塩化メチレンを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下で、室温から反応混合物が加熱還流する温度で、好ましくは室温で反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で反応を行い、式(I)-bで表わされる化合物またはその塩を製造することができる。

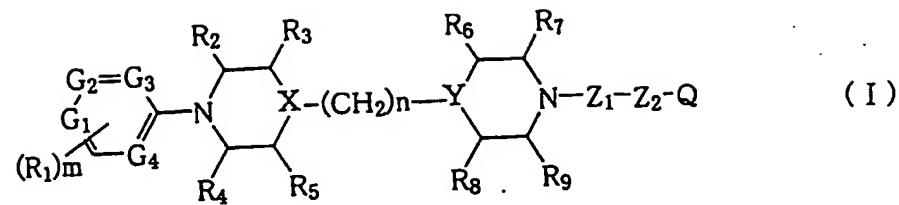


(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

式 (I) - b で表される化合物中の置換基 ( $R_1$ )<sub>m</sub> に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導入することが可能である。

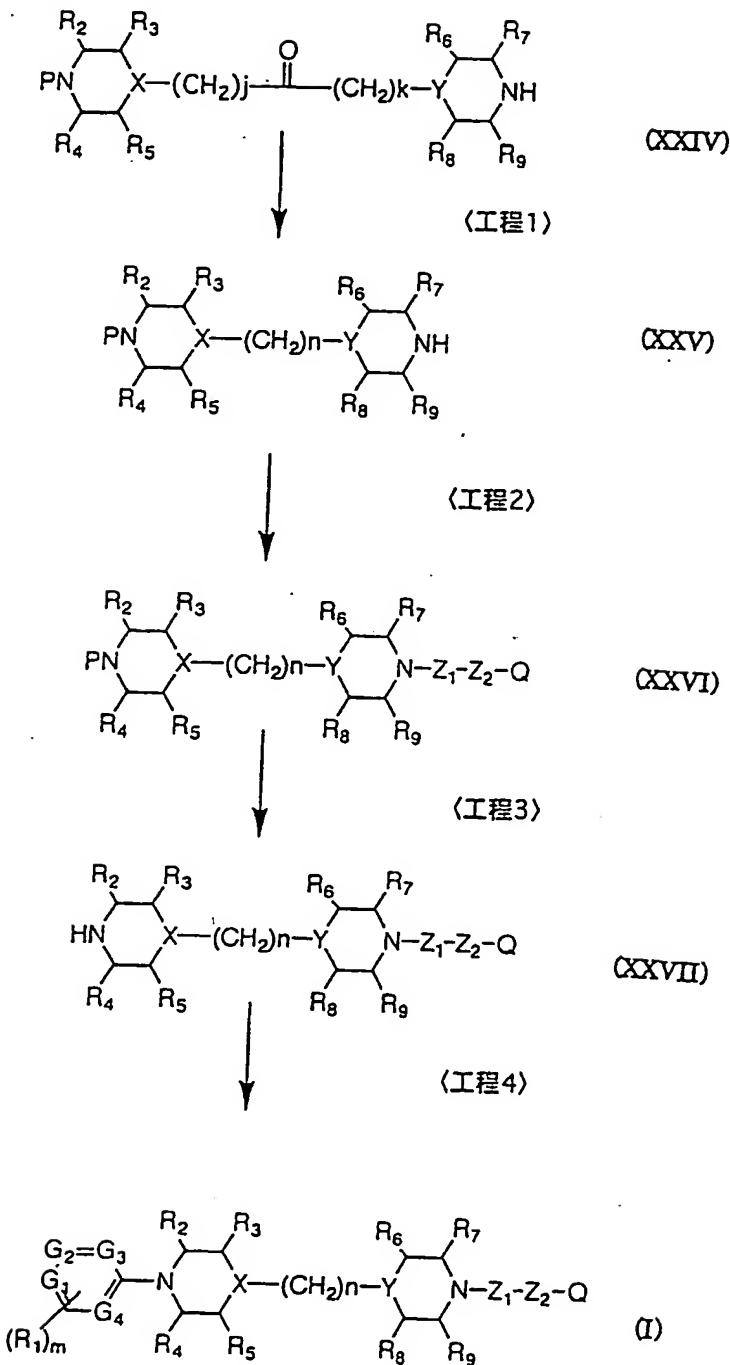
〈變造法 3 〉

式 (I) で表わされる化合物またはその塩は、以下の (製造法 3-1) でも製造することができる。



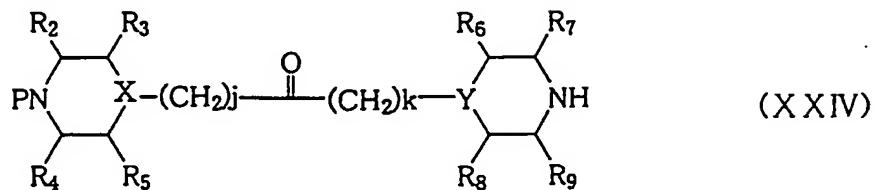
(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

(製造法3-1)



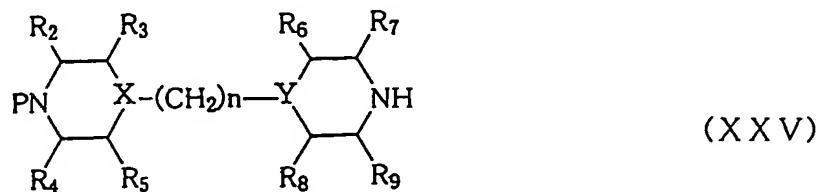
## (製造法3-1) &lt;工程1&gt;

文献 (WO 96/10022号公報) により公知の方法で製造された式 (XXIV) で表わされる化合物またはその塩



(式中、P、R<sub>2</sub>～R<sub>9</sub>、X、Yは前記と同一の定義を表し、jとkは0～2の整数を表し、かつ2つの環の間の架橋部の総炭素は1～3を表す。)

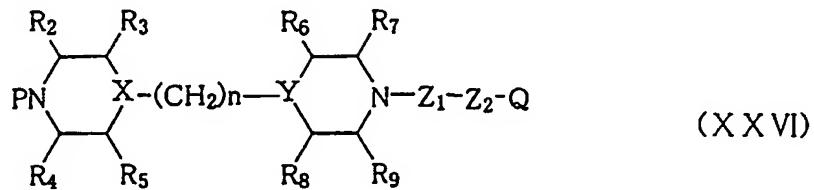
を、エーテル、THF、DME、ジグライム（ジエチレングリコールジメチルエーテル）に代表されるエーテル系溶媒、好ましくはTHFを溶媒として用い、アルゴン雰囲気下、リチウムアルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、ボランジメチルスルフィド錯体、ボランTHF錯体、ボラントリメチルアミン錯体、アラン等の還元剤を用い、-78℃から溶媒還流下で、反応が十分進行する時間、具体的には1時間から12時間で還元反応を行い、式 (XXV) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、P、R<sub>2</sub>～R<sub>9</sub>、X、Y、nは前記と同一の定義を表す。)

### (製造法 3-1) <工程 2>

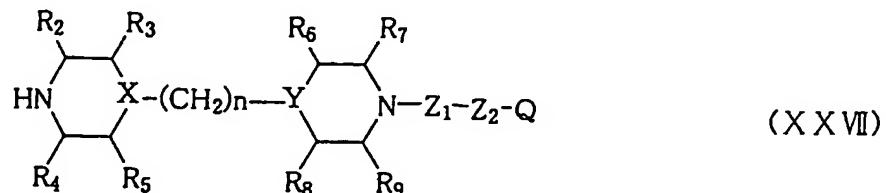
次に、<工程1>で得られた式(XXV)で表わされる化合物またはその塩を、式  $W - Z_1 - Z_2 - Q \cdots$  (VII) (W,  $Z_1$ ,  $Z_2$ , Qは前記式(VII)と同一定義)式(VII)で表わされる反応性誘導体と、(製造法1-1)<工程4>と同様な反応を行うことにより、式(XXVI)で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $P$ 、 $Q$ 、 $R_2 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

(製造法 3-1) <工程 3>

次に、<工程2>で得られた式(XXVI)で表わされる化合物またはその塩を、(製造法1-1)<工程3>と同様な反応を行い、式(XXVII)で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



(式中、 $Q$ 、 $R_2 \sim R_9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

## (製造法 3-1) &lt;工程 4&gt;

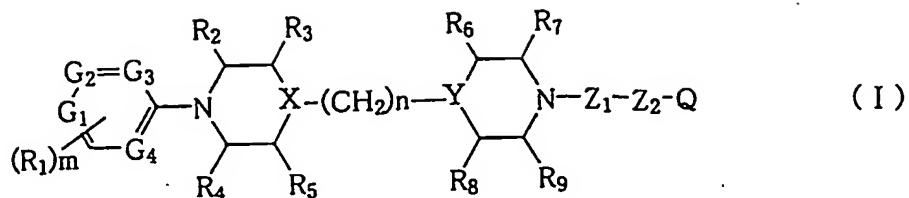
次に、<工程 3>で得られた式 (XXVII) で表わされる化合物またはその塩と、市販品あるいは文献既知の方法で市販品から容易に製造することができる下記式 (XXVIII) で表わされる化合物またはその塩



(式中、  $G_1 \sim G_4$  、  $R_1$  、  $W$  、  $m$  は前記と同一の定義を表す。) とを、銅粉、酸化銅または鉄粉の存在下あるいは非存在下に、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基やトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基好ましくはジイソプロピルエチルアミンを用いて、無溶媒あるいは DMF 、 DMSO 、ジメトキシエタン (DME) 、ジブチルエーテル、キシレン、デカリン、 1, 3-ジメチル-2-イミダゾリドン (DMI) 、エトキシエタノール等の適当な高沸点溶媒、好ましくはエトキシエタノールで、室温から溶媒の沸点の温度範囲で、好ましくは還流下で、反応が十分進行する時間、具体的には 1 時間から 12 時間反応させることにより得ることもできる。

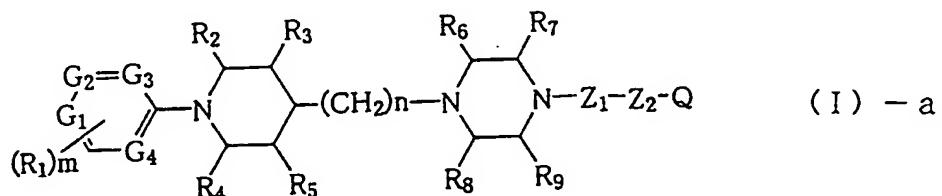
場合によっては、銅、パラジウム、クロムやビスマス等の金属により、上記化合物 (XXVIII) との錯体を形成し、活性を高め上記反応に用いてもよい。

上記の方法により、式 (I) で表わされる化合物またはその塩を製造することができる。



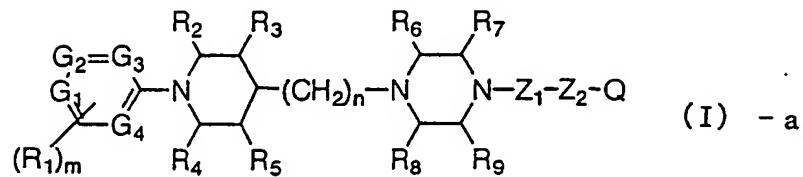
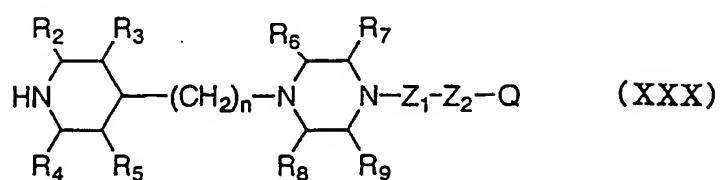
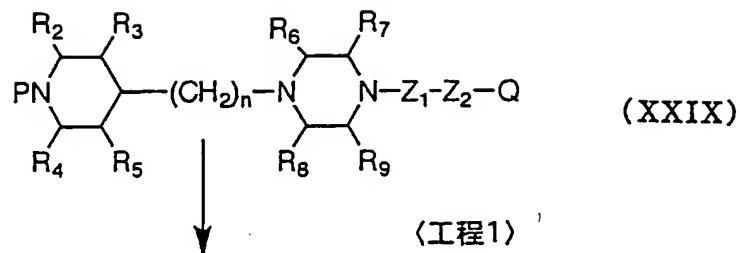
(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

式 (I) - a で表わされる化合物群およびその塩 (式 (I) で  $X = \text{CH}_2$ 、 $Y = \text{N}$  の場合) は、以下に示す (製造法 3-2) でも製造することができる。



(式中における  $G_1 \sim G_4$  、  $Q$ 、  $R_1 \sim R_9$  、  $Z_1$ 、  $Z_2$ 、  $m$ 、  $n$  の定義は前記と同一である。)

### (製造法3-2)



### (製造法 3-2) <工程 1>

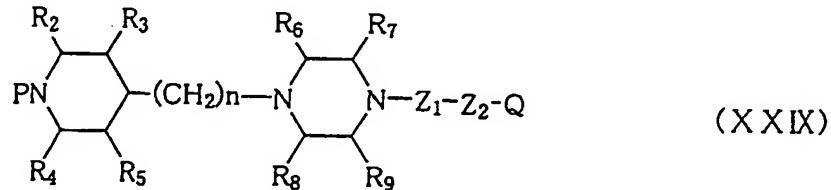
出発原料である式 (XIX) で表される化合物またはその塩は下記に示す方法で主に製造される。しかし、その製造法に関しては、環上に存在する置換基の種類、保護基の種類によって異なり、ここに示す方法に特に限定されるわけではない。

(製造法 1-1) <工程 1>において出発原料として用いた式 (III) で表される化合物またはその塩の代わりに、市販品として入手可能あるいは市販品から容易に誘導可能な下記式 (XXXI) で表される化合物またはその塩



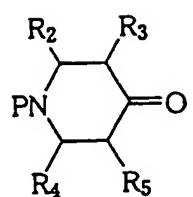
(式中、P、R<sub>2</sub>～R<sub>5</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

を出発原料として用い、(製造法 1-1) <工程 1><工程 2><工程 3><工程 4>と同様の反応を行い、式 (XXXIX) で表される化合物またはその塩を製造することができる。

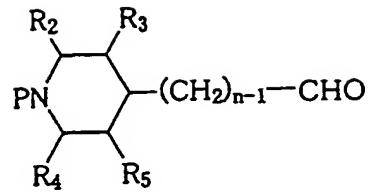


(式中、P、Q、R<sub>2</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

あるいは(製造法 1-2) <工程 1>において、出発原料として用いた式 (IV) - a、式 (IV) - b で表される化合物またはその塩の代わりに、式 (XXXI) で表される化合物またはその塩より、(製造法 1-1) <工程 1>と同様の反応で容易に合成される式 (XXXII) - a、式 (XXXII) - b で表される化合物またはその塩



(XXXII) - a



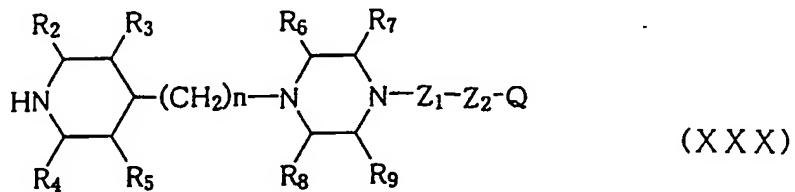
(XXXII) - b

(式中、P、R<sub>2</sub>～R<sub>5</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

を出発原料として用い、(製造法1-2) <工程1><工程2><工程3><工程4><工程5>と同様の反応を行い、式(XXIX)で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

あるいは(製造法1-3) <工程4>で出発原料として用いた式(IV)-a、式(IV)-bで表される化合物またはその塩の代わりに、上記に示した式(XXII)-a、式(XXXII)-bで表される化合物またはその塩を用い、(製造法1-3) <工程4>と同様の反応を行い、式(XXIX)で表される化合物またはその塩を製造することもできる。

これらの方針で得られた式(XXIX)で表される化合物またはその塩を(製法1-1) <工程3>と同様の反応を行い、式(XXX)で表される化合物またはその塩を製造することができる。

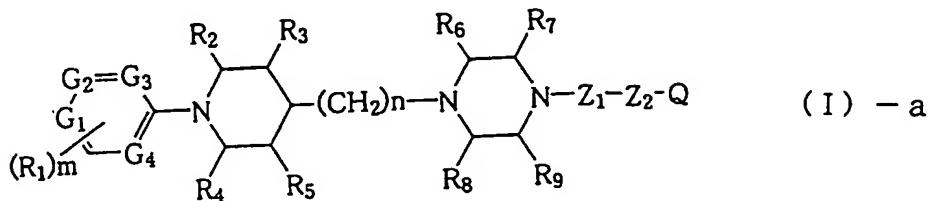


(式中、Q、R<sub>2</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

### (製造法 3-2) <工程 2>

次に、<工程1>で得られた式 (XXX) で表される化合物またはその塩を、

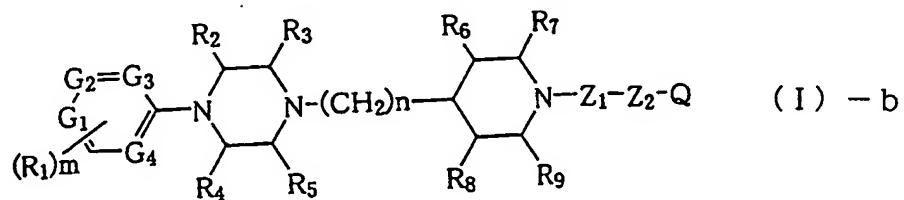
(製造法 3-1) <工程 4>と同様の反応を行い式 (I) - a で表される化合物またはその塩を製造することができる。



(式中における  $G_1 \sim G_4$  、  $Q$  、  $R_1 \sim R_9$  、  $Z_1$  、  $Z_2$  、  $m$  、  $n$  の定義は前記と同一である。)

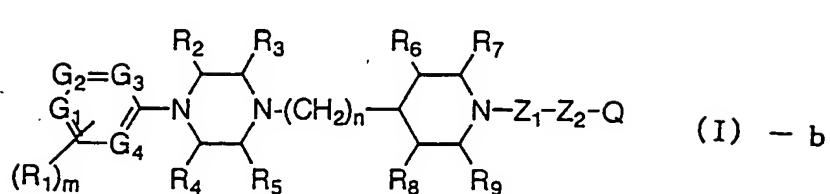
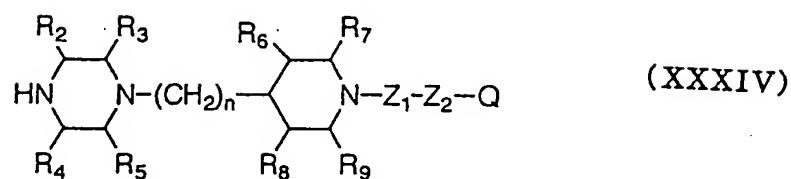
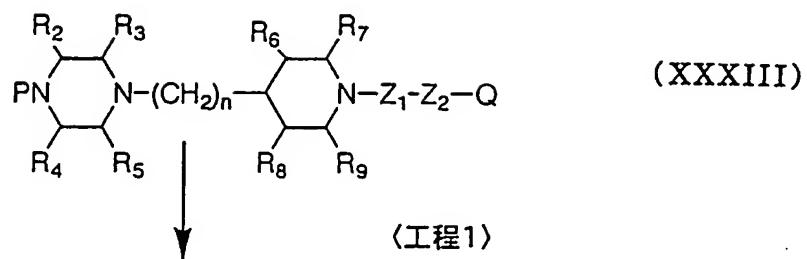
式 (I) - a で表される化合物中の置換基 ( $R_1$ )<sub>m</sub> に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導入することが可能である。

式 (I) - b で表わされる化合物またはその塩 (式 (I) で  $X = N$ 、 $Y = CH$  の場合) は、以下に示す (製造法 3-3) でも製造することができる。



(式中、 $G_1 \sim G_4$ 、 $Q$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $m$ 、 $n$ は前記と同一の定義を表す。)

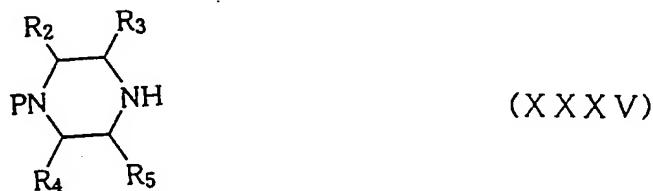
(製造法3-3)



### (製造法3-3) <工程1>

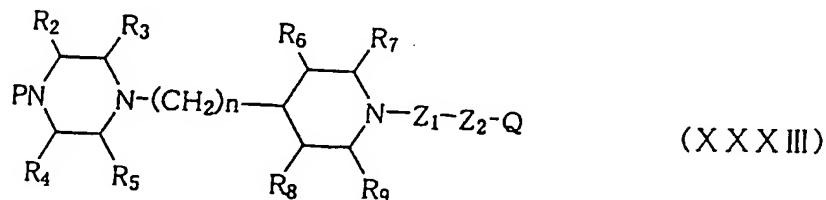
出発原料である式 (XXXIII) で表される化合物またはその塩は、下記に示す方法で主に製造される。しかし、その製造法に関しては、環上に存在する置換基の種類、保護基の種類によって異なり、ここに示す方法に特に限定されるわけではない。

前記（製造法 2-1）<工程 3>において、出発原料として用いた式（XXII）で表される化合物またはその塩の代わりに、市販品として入手可能かあるいは市販品から容易に誘導可能な式（XXXV）で表される化合物またはその塩



(式中、 $P$ 、 $R_2 \sim R_5$  は前記と同一の定義を表す。)

を出発原料として用い（製造法 2-1）<工程 3>と同様の反応を行い、式（XXXIII）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

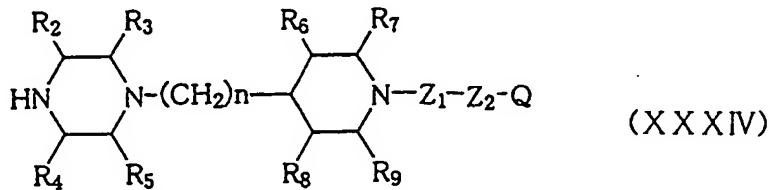


(式中、P、Q、R<sub>1</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す。)

あるいは、(製造法2-2) <工程3>においても、出発原料として用いた式(XXII)で表される化合物またはその塩の代わりに、市販品として入手可能かあるいは市販品から容易に誘導可能な式(XXIV)で表される化合物またはそ

の塩を用いて（製造法2-2）<工程3>と同様な反応を行い、式（XXXIII）で表される化合物またはその塩を製造することができる。

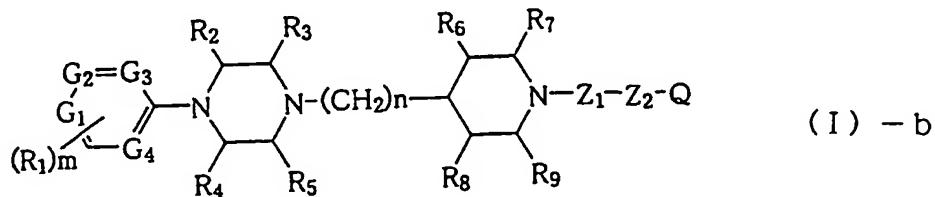
これらの方で得られた式（XXXIII）で表される化合物またはその塩を（製造法1-1）<工程3>と同様の反応を行い式（XXXIV）で表される化合物またはその塩を製造することができる。



（式中、Q、R<sub>2</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、nは前記と同一の定義を表す。）

（製造法3-3）<工程2>

次に、<工程1>で得られた式（XXXIV）で表される化合物またはその塩を、（製造法3-1）<工程4>と同様の反応を行い、式（I）-bで表される化合物またはその塩を製造することができる。



（式中、G<sub>1</sub>～G<sub>4</sub>、Q、R<sub>1</sub>～R<sub>9</sub>、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、m、nは前記と同一の定義を表す。）

式（I）-bで表される化合物中の置換基（R<sub>1</sub>）<sub>m</sub>に関しては、製造する上で他の官能基に影響がない工程においてならどこでも、一般的に知られている芳

香環への求核置換、求電子置換、ラジカル機構による置換反応により導入することができる。

上記の<製造法1><製造法2><製造法3>の合成化合物中に置換基として水酸基、アミノ基、カルボキシル基、チオール基等の反応性基がある場合には、各反応工程においてこれらの基を適宜保護し、適当な段階で当該保護基を除去することもできる。

こうした保護基の導入・除去の方法は、保護される基あるいは保護基のタイプにより適宜行われるが、例えばプロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis) 第2版、1991年の総説に記載の方法により行うことができる。

次に、本発明の治療、予防剤および医薬組成物について説明する。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式(I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

本発明の化合物は、強力なコレステロール生合成阻害作用を有している。すなわち本発明の組成物は、強力なコレステロール生合成阻害剤であり、経口投与可能な生合成阻害剤である。

本発明の化合物は強力なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性を有している。すなわち、本発明の組成物は強力なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤であり、より詳しくは、特異性の高いオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。

また、本発明の化合物は、経口投与可能なオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤である。本発明の化合物は、経口投与による消化管からの吸収性に優れ、吸収に伴う活性減弱がなく、良好な吸収、分布、代謝、排泄等の特性を有する。したがって経口投与剤としての利用価値も高い。

本発明の化合物を含有する組成物は、オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤が有効な疾患の予防及び／または治療剤である。また、本発明の化合物を含有する組成物は、コレステロール生合成阻害剤であり、コレステロール生合成阻害剤の有効な疾患の予防及び／または治療剤である。即ち、これらの剤は、高コレステロール血症および高脂血症の予防及び／または治療に有効であり、さらに高コレステロール血症および高脂血症によって引き起こされる疾患の予防及び／または治療に有効である。具体的な疾患名としては、心筋梗塞、狭心症、人工血管の術後、人工弁置換後の血栓形成症、冠動脈バイパス術後における再閉塞および再狭窄、P T C A またはP T C A術後における再閉塞および再狭窄等の虚血性心疾患における疾患、脳梗塞、脳出血等の脳血管障害における疾患、大動脈瘤、末梢動脈閉塞症等の大動脈や末梢動脈の内腔狭窄における疾患、腎硬化症等の腎動脈硬化における疾患、視神経萎縮、水頭症等の硬化した脳動脈の機械的圧迫による疾患が挙げられる。またとりわけ、高コレステロール血症および高脂血症の予防及び／または治療に有効であり、さらに高コレステロール血症および高脂血症によって引き起こされる狭心症、心筋梗塞、P T C A術後における再閉塞および再狭窄等の虚血性心疾患および脳梗塞、脳出血等の脳血管障害における疾患の予防に使用される。

これらの治療は長期に渡り行われる。本発明の剤は、経口投与が可能であり、

副作用が無く、長期間安心して使えるものである。

また、本発明化合物の中にはR<sub>6</sub>（R<sub>6a</sub>或いはR<sub>6b</sub>）の置換基により薬物の吸収、分泌の経過を通じて容易に代謝を受けるものがある。そしてこれらの代謝物のうち本発明の化合物式（I）に含まれるものも存在し、強力なコレステロール生合成阻害作用もしくはオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性を有し薬理学的／薬物動態学的にきわめて興味深い知見を与える。

本発明の化合物を有効成分として含有する組成物は、動物用薬としても有効であり、利用価値が高い。また、血液凝固の各種機能測定における、或いは実験室における試薬としても使用し得る。

### 実施例

次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

本発明化合物の優れたコレステロール生合成阻害作用あるいはオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性は、以下に示す試験により確認される。

#### 1) コレステロール生合成抑制活性の測定 (in vitro)

マウス繊維芽細胞培養細胞株であるL-929を培養した後、被検薬物を添加し一定時間培養した。<sup>14</sup>C-酢酸を添加しさらに培養した後、培地を吸引除去した。

リン酸緩衝食塩水にて洗浄した後、15%水酸化カリウム／メタノール溶液にて細胞を溶解した。

コレステロール生合成活性は、細胞溶解液よりコレステロール画分を取得し、

放射活性を測定することにより算出した。なお、コレステロール生合成阻害活性は被検薬物非存在下におけるコレステロール生合成活性を100%として算出した。本発明の代表化合物は、上記方法によりコレステロール生合成阻害活性を測定すると、比較対照化合物と同等もしくはそれ以上の強力な阻害活性を有するものである。具体例を表1に示した。

なお、当該測定系においては比較対照例-1として、1-（4-プロモフェニルスルホニル）-4-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン (WO 97/06802号公報のExample 7のcompound 1)、比較対照例-2として、1-（4-プロモフェニルスルホニル）-4-[1-（3-クロロ-4-ピリジル）ピペリジン-4-イルカルボニル]ピペラジン (WO 98/35956号公報のExample 1) を用いた。

各々の比較対照例の化合物は、0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で40%および29%の阻害活性を示した。

表 1

実施例化合物	濃 度	阻害活性
実施例 4	0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$	37%
実施例 5	0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$	47%
実施例 6	0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$	69%
実施例 7	0.01 $\mu\text{g}/\text{ml}$	66%
比較対照-1	0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	40%
比較対照-2	0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$	29%

## 2) オキシドスクワレンシクラーゼ阻害作用の測定

オキシドスクワレンシクラーゼ粗酵素標品は、特開平1-213288号公報記載の方法に準じ、ラット肝臓を緩衝液中にてホモゲナイズし、さらに遠心を繰り返すことにより肝ミクロソームを調製し、オキシドスクワレンシクラーゼ粗酵素標品とした。オキシドスクワレンシクラーゼ活性は、WO 97/06802記載の方法に準じて、オキシドスクワレンシクラーゼ粗酵素標品に被検薬物および放射ラベルした2, 3-オキシドスクワレンを添加し、インキュベート後生成したラノステロールを分離して、放射活性の測定を実施することにより算出した。オキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性はラノステロールの生成を50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>）として算出した。

なお、当該阻害活性は、特開平9-118681号公報記載の方法により、非放射ラベルの2, 3-オキシドスクワレンを用いて生成したラノステロールをガスクロマトグラフ／質量分析手法により算出することも出来る。

本発明の代表化合物は、上記方法によりオキシドスクワレンシクラーゼ阻害活性を測定するとIC<sub>50</sub>値で0.1nM～1μMの強度を示した。なお、本発明の実施例化合物は、比較対照化合物と同等もしくはそれ以上の強力な阻害活性を有するものである。

## 3) コレステロール負荷ラットにおける血清コレステロール低下作用

雄性ウイスター系ラットに高コレステロール飼料を数日間与えるとともに被検薬物を経口投与あるいは静脈内投与した。薬物投与終了日に採血し、血清コレステロール値を酵素法にて測定した。本試験により、本発明の代表化合物は

0. 3～30 mg/kg の範囲で経口投与、もしくは0. 03～3 mg/kg の範囲の静脈内投与することにより血清コレステロール低下作用が認められた。

なお、以上のラットの *in vivo* の試験において、安全性面での異常は観察されなかった。

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つ以上の一般式(I) (式の定義は前記に同じ) で示される化合物またはその塩を有効成分として含有していればよく、薬学的に許容される担体を含有していることができる。一般式(I)の化合物の好ましい例は、前記と同じである。

以上のように本発明の化合物は優れたコレステロール生合成阻害作用を発揮し、さらに本発明の化合物は強力なオキシドスクワレンシクラーゼ活性阻害作用を示す。

また、本発明の化合物はコレステロール負荷ラットに0.1～100 mg/kg の範囲で経口投与、もしくは0. 01～10 mg/kg の範囲の静脈内投与することにより血清コレステロール低下作用を示すと期待される。

さらに本発明の化合物は、経口吸収性に優れ、適当な作用持続性があり、そして安全性も高い。

本発明化合物は、また、先述の予防・治療対象の疾病に対して、単独で投与されるかあるいは他の薬理活性成分と併用されることもできる。かかる薬理活性成分とは、例えば公知のコレステロール生合成抑制剤あるいは血清脂質低下剤、例えば公知のHMG-CoA還元酵素阻害剤 (例えばシンバスタチンやプラバスタチン)、あるいは陰イオン交換樹脂製剤 (例えばコレステラミン)、プロブコール、フィブリート系薬剤 (例えばクロフィブリート)、ニコチン酸系薬剤

(例えばニコモールやニセリトール)、イコサペンタエン酸エチルなどが挙げられる。ここで併用とは、本発明化合物と当該薬理活性成分とをともに含む合剤を投与する他、本発明化合物と当該薬理活性成分とがそれぞれ別個の製剤として一時期にもしくは時間をずらして投与される場合をも含み、患者の血中において同時に存在する限りにおいて投与の形態は問われない。

本発明化合物ならびにその製薬学的に許容される塩の一種または2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、通常用いられる製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、カプセル剤、丸剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤の他、懸濁剤、乳剤、リモナーデ剤、エリキシル剤、シロップ剤等の内用液剤、注射剤、経鼻吸収剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、人間その他の動物に対して経口的または非経口的に投与される。

本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当たり経口で0.1mg～1000mg、好ましくは1mg～100mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、カプセル剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な担体と組み合わせてつくられる。より詳細には、賦形剤（例えば乳糖、白糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、メタケイ酸）、結合剤（例えば結晶セルロース、糖類、デキストリン、ヒドロキシプロピルセル

ロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク）、崩壊剤（例えばトウモロコシデンプン、カルボキシメチルセルロース、纖維素グリコール酸カルシウム）、安定化剤（例えばラクトース等の糖アルコールや糖）、可溶化ないしは溶解補助剤（例えばコレステロール、トリエタノールアミン、グルタミン酸、アスパラギン酸）、着色剤、香味剤、防腐剤、等張化剤、分散剤、酸化防止剤（例えばアスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール）、緩衝剤、保存剤（例えばパラベン、ベンジルアルコール）を含みうる。なお、錠剤、丸剤、顆粒剤等は、必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性のフィルムコーティングを施してもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶解剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の担体としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルアルコールのようなアルコール類、ポリソルベート 80 (TM) 等がある。こうした組成物は、更に上述の等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、可溶化剤もしくは溶解補助剤等の添加剤を含みうる。これらは例えばメンブランフィルターによる濾過、殺菌剤の配合または紫外線照射等によって無菌化される。

これらはまた無菌の固体組成物を製造し、用時溶解、乳濁または懸濁して用いる注射剤とすることもできる。本発明化合物の溶解性が低い場合には、可溶化処

理を施してもよい。当該処理としては、医薬製剤に適用できる公知の方法、例えば界面活性剤（ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油類、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル類、ショ糖脂肪酸エステル類等）を添加する方法、薬物と可溶化剤例えば高分子（ポリエチレングリコール（PEG）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）等の水溶性高分子、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HPMCP）、メタアクリル酸メチル-メタアクリル酸共重合体（オイドラギットL, S (TM) ; ローム・アンド・ハース社製）等の腸溶性高分子）との固体分散体を形成する方法が挙げられる。さらに必要により、 $\alpha$ -、 $\beta$ -或いは $\gamma$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等を用いて包接化合物を形成させる方法も挙げられる。また、「薬学モノグラフNo. 1、生物化学利用能」永井恒司等、ソフトサイエンス社、78-82 (1988) 或いは「最近の製剤技術とその応用」、内海勇等、医薬ジャーナル157-159 (1983)などを参考に、目的とする薬物に応じて、可溶化の手法を適宜変更することも可能である。これらのうち、好ましくは薬物と可溶化剤との固体分散体を形成させ溶解性を改善する方法が採用され得る（特開昭56-49314号、FR2460667号）。

#### ＜製剤の実施例＞

以下に、本発明の医薬組成物の例を挙げる。ここで、化合物Mとは、式(I)の本発明化合物およびその製薬学的に許容される塩であり、詳細には、実施例化合物から選択されるいずれかの化合物である。

## (a) カプセル剤 (50mg)

化合物M	100	g
------	-----	---

ラクトース	398.	5 g
-------	------	-----

ステアリン酸マグネシウム	1.	5 g
--------------	----	-----

上記成分をそれぞれ秤量した後、均一に混合し、混合粉体を局方No. 1のハードカプセルに250mgずつ封入した。

## (b) 錠剤 (1mg)

化合物M	1.	0 g
------	----	-----

乳糖	92.	2 g
----	-----	-----

カルボキシメチルセルロースナトリウム	5.	0 g
--------------------	----	-----

コーンスターーチペースト (5%W/Vペースト)	0.	8 g
--------------------------	----	-----

ステアリン酸マグネシウム	1.	0 g
--------------	----	-----

上記の成分を秤量し、常法により打錠し、100mgの錠剤とした。

## (c) 錠剤 (10mg)

化合物M	10	g
------	----	---

乳糖	160	g
----	-----	---

クロスカルメロースナトリウム	4.	0 g
----------------	----	-----

コーンスターーチ	20.	7 g
----------	-----	-----

ポリビニルピロリドン	2.	3 g
------------	----	-----

ステアリン酸マグネシウム	3	g
--------------	---	---

上記の成分を秤量し、常法により打錠して200mgの錠剤としたのち、酢酸フタル酸セルロースで被覆し腸溶剤となした。

## (d) 錠剤 (100mg)

化合物M	100	g
乳糖	181.	5 g
クロスカルメロースナトリウム	12	g
コーンスターク (5%W/Vペースト)	3.	5 g
ステアリン酸マグネシウム	3	g

上記の成分を秤量し、常法により300mgの錠剤に打錠した。

## (e) 注射剤 (0.1mg/ml)

化合物M	0. 1%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	2. 3%W/V
クエン酸	0. 4%
マクロゴール400	3. 5%
注射用蒸留水	適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

## (f) 注射剤 (1.0mg/ml)

化合物M	1. 0%W/V
りん酸ナトリウム緩衝液	3. 6%W/V
1M水酸化ナトリウム水溶液	15% W/V
注射用蒸留水	適量加えて100%とする。

上記の成分を混合して溶液となし、1mlずつ注射用アンプルに封入して注射剤を作成した。

次に、本発明をさらに詳細に説明するために実施例をあげるが、本発明はこれに限定されるものではない。

核磁気共鳴スペクトル（NMR）の測定には、ジェオルJ NM-EX270（JEOL J NM-EX270）FT-NMR（日本電子（株）製）またはジェオルJ NM-LA300（JEOL J NM-LA300）FT-NMR（データに\*を表示、日本電子（株）製）を、赤外吸収スペクトル（IR）の測定にはホリバFT-200（HORIBA FT-200）FT-IR（（株）堀場製作所製）またはホリバFT-720（HORIBA FT-720）FT-IR（（株）堀場製作所製）を、質量分析スペクトル（EIMS）の測定にはジェオルJMS-GCMATE（JEOL JMS-GCMATE）（日本電子（株）製）を、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）の測定には、島津LC-10A（（株）島津製作所製）を、それぞれ用いた。

#### （実施例1）

（R）-4-（4-クロロベンゼンスルホニル）-6-エトキシカルボニル-1-[1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

#### ＜工程1＞

1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-カルバルデヒドの合成  
オキザリルクロリド（2. 45ml）の無水塩化メチレン（100ml）溶液を  
窒素雰囲気下-78℃に冷却し、ここに無水ジメチルスルホキシド（DMSO）  
(4. 44ml)の無水塩化メチレン（100ml）溶液を1時間かけて滴下し

た。次いで、文献（E P 0 3 5 9 3 8 9）記載の方法により用意された1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメタノール（4. 14 g）の無水塩化メチレン（50 ml）および無水DMSO（50 ml）の溶液を1時間かけて滴下した。-65~-60°Cで1時間攪拌後、-78°Cまで冷却し、トリエチルアミン（11. 4 ml）を加えた。反応液を室温まで昇温し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。ここで得られたアルデヒドはやや不安定であるので、精製する事なしに次の反応に用いた。

E I M S : 190 (M<sup>+</sup>)

N M R スペクトル (\* C D C l<sub>3</sub>) : δ p p m : 9. 5 6 (1 H, s) , 8. 1 6 ~ 7. 9 9 (2 H, m) , 6. 8 2 ~ 6. 6 9 (2 H, m) , 3. 8 3 ~ 3. 7 1 (2 H, m) , 3. 0 2 ~ 2. 9 0 (2 H, m) , 2. 6 1 ~ 2. 4 5 (1 H, m) , 1. 9 0 ~ 1. 7 8 (2 H, m) , 1. 5 2 ~ 1. 3 6 (2 H, m)

<工程2>

(R) - 4 - [N - [2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (エトキシカルボニル) エチル] アミノメチル] - 1 - (4-ピリジル) ピペリジンボラン錯体の合成

工程1で得られた化合物の無水塩化メチレン（90 ml）溶液に、文献（WO 95/11228）の方法により合成した (R) - β - (t-ブトキシカルボニルアミノ) アラニンエチルエステル（4. 00 g）、次いで酢酸（2. 11 ml）を加え、室温にて30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイド

イド (9. 12 g) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物 (5. 73 g) を得た。

NMRスペクトル (\*CDC13) : δ ppm: 8. 18 (2H, d, J = 8 Hz)、6. 69 (2H, d, J = 8 Hz)、4. 95~4. 86 (1H, br s)、4. 25~4. 15 (2H, m)、4. 06~3. 96 (2H, m)、3. 50~3. 38 (1H, m)、3. 35~3. 18 (2H, m)、3. 11~2. 98 (2H, m)、2. 60 (1H, dd, J = 7, 12 Hz)、2. 43~2. 34 (1H, m)、2. 04 (6H, s)、2. 03~1. 66 (3H, m)、1. 44 (9H, s)、1. 30 (3H, t, J = 7 Hz)、1. 30~1. 16 (2H, m)

#### <工程3>

(R) - 4 - [N-プロモアセチル-N- [2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (エトキシカルボニル) エチル] アミノメチル] - 1 - (4-ピリジル) ピペリジンボラン錯体の合成

工程 2 で得られた化合物 (5. 41 g) の無水塩化メチレン (100 ml) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (3. 00 ml)、次いで、プロモアセチルクロリド (1. 77 ml) の無水塩化メチレン (20 ml) 溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出溶媒; 塩化メチ

レン：メタノール=97:3)で精製し、表題化合物(2.94g)を得た。

NMRスペクトル(\*CDC13): δ ppm: 8.22(2H, d, J=8Hz)、6.72(2H, d, J=8Hz)、5.20~5.00(1H, m)、4.26~4.16(2H, m)、4.15~3.95(3H, m)、3.89~3.73(3H, m)、3.55~3.23(3H, m)、3.18~2.94(2H, m)、2.20~1.92(3H, m)、2.04(6H, s)、1.44(9H, s)、1.33~1.20(5H, m)

<工程4>

(R) -6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ビリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程3で得られた化合物(5.10g)の無水メタノール(52ml)溶液を氷冷し、10%塩化水素-メタノール(54ml)を滴下した。この混合物を室温にて30分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を無水N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)(54ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(10.5ml)のDMF(20ml)溶液を滴下した。反応液を室温にて一夜攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Chromatorex NH<sup>TM</sup>(クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)](溶出溶媒:塩化メチレン:メタノール=97:3)で精製し、表題化合物(1.49g)を得た。

NMRスペクトル(\*CDC13): δ ppm: 8.13(2H, d, J=7Hz)、6.97(2H, d, J=7Hz)、4.27(2H, q, J=7Hz)、4.23~4.17(3H, m)、3.94(1H, dd, J=

8, 14 Hz)、3.57 (2H, s)、3.43~3.11 (4H, m)、2.66 (1H, dd,  $J = 7, 14$  Hz)、2.20~2.03 (1H, m)、1.98~1.81 (2H, m)、1.44~1.24 (2H, m)、1.32 (3H, t,  $J = 7$  Hz)

<工程5>

(R)-4-(4-クロロベンゼンスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程4で得られた化合物 (0.10 g) の無水塩化メチレン (1m1) 溶液を氷冷し、トリエチルアミン (60  $\mu$ l) 次いで4-クロロベンゼンスルホニルクロリド (6.7 mg) を加えた。反応液を室温にて3時間攪拌した。反応液を氷冷し水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒；酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (0.13 g) を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例2)

(R)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程4>で得た (R)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンは、以下

のような方法でも合成することができる。

<工程1>

1- (4-ピリジル) ピペリジン-4-カルバルデヒドー水和物の合成

公知の方法で合成した4- (N, O-ジメチルヒドロキシルアミノカルボニル) - 1- (4-ピリジル) ピペリジン (5.00 g) の無水テトラヒドロフラン (T H F) (120 ml) 懸濁液を氷冷し、水素化リチウムアルミニウム (0.76 g) を徐々に加え、氷冷下にて、20分間攪拌した。反応液に、水 (1 ml) 、2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) 、次いで水 (3 ml) を加え5分間攪拌した。セライトを用い不溶物をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣に水 (50 ml) を加え激しく攪拌し、析出した結晶をろ取し、表題化合物 (3.37 g) を得た。

NMRスペクトル (\*DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  p p m : 8.13~8.07 (2H, m) 、 6.81~6.79 (2H, m) 、 5.58 (2H, d,  $J$  = 6 Hz) 、 4.54~4.44 (1H, m) 、 4.00~3.86 (2H, m) 、 2.81~2.65 (2H, m) 、 1.81~1.69 (2H, m) 、 1.58~1.44 (1H, m) 、 1.28~1.11 (2H, m)

<工程2>

(R) - 4- [N- [2- (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 1- (エトキシカルボニル) エチル] アミノメチル] - 1- (4-ピリジル) ピペリジンの合成

工程1で得られた化合物 (0.90 g) の無水塩化メチレン (20 ml) 懸濁液に、粉末状のモレキュラーシーブス 3 Å (1 g) 、文献 (WO 95/11228) の方法により合成した (R) -  $\beta$ - (t-ブトキシカルボニルアミノ) アラ

ニンエチルエステル (1. 00 g) 、次いで酢酸 (0. 71 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (2. 29 g) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に氷水を加え、氷冷下、炭酸ナトリウムでアルカリ性にし、不溶物をろ去した。ろ液を塩化メチレンにて抽出し、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、表題化合物 (1. 69 g) を得た。

NMRスペクトル (\* CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm : 8. 24 (2H, d, J = 5 Hz) 、 6. 65 (2H, d, J = 5 Hz) 、 5. 03~4. 90 (1H, m) 、 4. 20 (2H, q, J = 7 Hz) 、 3. 95~3. 83 (2H, m) 、 3. 58~3. 17 (3H, m) 、 2. 90~2. 77 (2H, m) 、 2. 58 (1H, dd, J = 7, 11 Hz) 、 2. 44~2. 34 (1H, m) 、 1. 94~1. 59 (3H, m) 、 1. 44 (9H, s) 、 1. 37~1. 19 (2H, m) 、 1. 29 (3H, t, J = 7 Hz)

<工程3>

(R) - 4 - [N-クロロアセチル - N- [2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (エトキシカルボニル) エチル] アミノメチル] - 1 - (4-ピリジル) ピペリジンの合成

工程2で得られた化合物 (1. 42 g) の無水塩化メチレン (15 ml) 溶液を氷冷し、トリエチルボラン (1モルTHF溶液、3. 84 ml) を加え、30分間攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、トリエチルアミン (0. 54 ml) 、次いで、クロロアセチルクロリド (0. 31 ml) を加え、-78℃にて2時間、氷冷にて1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出し

た。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物（2.10 g）を得た。

NMRスペクトル (CDCl<sub>3</sub>) : δ ppm : 8.26 (2H, d, J = 7 Hz)、6.67 (2H, d, J = 7 Hz)、5.15~5.00 (1H, m)、4.27~3.73 (8H, m)、3.60~3.19 (3H, m)、2.98~2.72 (2H, m)、2.11~1.82 (3H, m)、1.44 (9H, s)、1.38~1.17 (2H, m)、1.27 (3H, t, J = 7 Hz)

#### <工程4>

(R)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

工程3で得られた粗製の化合物を用い、実施例1<工程4>と同様の方法で、表題化合物を得た。

#### (実施例3)

(R)-4-ベンゼンスルホニル-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程5>と同様の方法で、ベンゼンスルホニルクロリド (4.0 μl)を用い、表題化合物 (4.1 mg)を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

#### (実施例4)

(R) - 4 - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1  
- [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン  
の合成

実施例 1 <工程 5> と同様の方法で、4-ブロモベンゼンスルホニルクロリド  
(81 mg) を用い、表題化合物 (0.12 g) を得た。

得られた化合物の IR スペクトル、NMR スペクトルを表 2 に示す。

#### (実施例 5)

(R) - 4 - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - カルボキシ - 1 - [1 -  
(4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オンの合成

実施例 4 で得られた化合物 (0.10 g) の 3 規定塩酸 (10 ml) 溶液を 4  
時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を強酸性イオン交換樹脂で処理  
することによって得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー [Chromato  
rex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックス NH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒；酢酸エチル : メタ  
ノール = 50 : 50) で精製し、表題化合物 (23 mg) を得た。

得られた化合物の IR スペクトル、NMR スペクトルを表 2 に示す。

#### (実施例 6)

(R) - 4 - (4-ブロモベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1  
- [1 - (3-クロロ - 4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペ  
ラジン - 2 - オンの合成

実施例 4 で得られた化合物 (0.20 g) のアセトニトリル (10 ml) 溶液

を氷冷し、N-クロロスクシンイミド (57mg) を加え、2日間攪拌した。反応液を氷冷し飽和重曹水を加え、塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=50:50) で精製し、表題化合物 (0.19g) を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

#### (実施例7)

(R) -4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-カルボキシ-1-[1-(3-クロロ-4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例6で得られた化合物 (0.10g) を用い、実施例5と同様の方法で表題化合物 (29mg) を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

#### (実施例8)

4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程5>と同様の方法で、6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンおよび4-プロモベンゼンスルホニルクロリドを用い、表題化合物を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例9)

4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-カルボキシ-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例8で得られた化合物を用い、実施例5と同様の方法で表題化合物を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例10)

4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(3-クロロ-4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例8で得られた化合物を用い、実施例6と同様の方法で表題化合物を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例11)

4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-カルボキシ-1-[1-(3-クロロ-4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例10で得られた化合物を用い、実施例5と同様の方法で表題化合物を得

た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例12)

4-ベンゼンスルホニル-6-カルボキシ-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例3で得られた化合物(35mg)のメタノール(0.9ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(0.25ml)を加え、40℃にて1時間攪拌した。

反応液に1規定塩酸を加え酸性とした後、減圧下濃縮した。残渣を強酸性イオン交換樹脂で処理することによって得た粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックスNH<sup>TM</sup>)] (溶出溶媒: 酢酸エチル: メタノール=50:50) で精製し、表題化合物(26mg)を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例13)

(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例5と同様の方法で得た (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-カルボキシ-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-

イルメチル] ピペラジン-2-オン (9.7 mg) を塩化チオニル (1.3 ml) に溶解し、DMF (1滴) を加え、室温にて、2時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩化メチレン (1.5 ml) に溶解し、メタノール (0.15 ml)、次いでトリエチルアミン (0.25 ml) を加え、室温にて、1時間攪拌した。反応液を塩化メチレンで希釈し、飽和重曹水次いで飽和食塩水で順次洗浄した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Chromatorex NH<sup>TM</sup> (クロマトレックス NH<sup>TM</sup>) ] (溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=67:33) で精製し、表題化合物 (6.1 mg) を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD (ダイセル化学工業製、ヘキサン：イソプロパノール：ジエチルアミン=7:3:0.03)] で測定し、95.3% e. e. であることを確認した。得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

#### (実施例14)

(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-フェノキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例5と同様の方法で得た (R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-カルボキシ-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン (0.20 g) をピリジン (2.0 ml) に溶解し、フェノール (4.5 mg)、次いでp-トルエンスルホニルクロリド

(0.57 g) を加え、室温にて1.5時間攪拌した。

反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（溶出溶媒；塩化メチレン：メタノール=95:5）で精製し、表題化合物（0.12 g）を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD (ダイセル化学工業(株) 製、ヘキサン：イソプロパノール：ジエチルアミン=5:5:0.05)] で測定し、94.6%e.e. であることを確認した。得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

#### (実施例15)

(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(2-メトキシフェノキシカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例14と同様の方法で、(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-カルボキシ-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン（0.15 g）および2-メトキシフェノールを用い、表題化合物（50 mg）を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD (ダイセル化学工業(株) 製、ヘキサン：イソプロパノール：ジエチルアミン=5:5:0.05)] で測定し、92.7%e.e. であることを確認した。

#### (実施例16)

(R)-4-(4-プロモベンゼンスルホニル)-6-メトキシメチル-1-[

1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

<工程1>

(R) - 4 - [N - [2 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) - 1 - (メトキシメチル) エチル] アミノメチル] - 1 - (4-ピリジル) ピペリジンの合成

実施例2 <工程1>で得られた化合物 (0. 77 g) の無水塩化メチレン (6 ml) 懸濁液に、粉末状のモレキュラーシーブス 3 Å (0. 77 g) 、 (R) - N - [2 - アミノ - 2 - (メトキシメチル) エチル] カルバミン酸 t-ブチルエステル (0. 69 g) の塩化メチレン (18 ml) 溶液、次いで酢酸 (0. 55 ml) を加え、室温にて30分間攪拌した後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (1. 78 g) を加え、室温で2日間攪拌した。反応液に氷水を加え、氷冷下、炭酸ナトリウムでアルカリ性にし、不溶物をろ去した。

ろ液を塩化メチレンにて抽出し、塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー [Chromatorex NHTM (クロマトレックス NHTM)] (溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=4:1~1:1) で精製し、表題化合物 (0. 73 g) を得た。

NMRスペクトル (\*CDC13) : δ ppm: 8. 23 (2H, d, J=7 Hz) 、 6. 65 (2H, d, J=7 Hz) 、 5. 07~4. 93 (1H, m) 、 3. 95~3. 83 (2H, m) 、 3. 47~3. 08 (4H,

m)、3.35(3H, s)、2.92~2.74(3H, m)、2.58~2.45(2H, m)、1.96~1.59(3H, m)、1.45(9H, s)、1.37~1.17(2H, m)

<工程2>

(R)-4-[N-クロロアセチル-N-[2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)-1-(メトキシメチル)エチル]アミノメチル]-1-(4-ビリジル)ピペリジンの合成

工程1で得られた化合物(0.73g)の無水塩化メチレン(40m1)溶液を氷冷し、トリエチルボラン(1モルTHF溶液、2.3m1)を加え、2時間攪拌した。反応液を-78℃に冷却し、トリエチルアミン(0.33m1)、次いで、クロロアセチルクロリド(0.19m1)を加え、-78℃にて1時間、氷冷にて1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、粗製の表題化合物(0.92g)を得た。

NMRスペクトル(CDC13) : δ ppm : 8.29~8.12(2H, m)、6.71~6.55(2H, m)、5.11~4.76(1H, m)、4.27~3.78(4H, m)、3.70~2.97(7H, m)、3.32(3H, s)、2.94~2.68(2H, m)、2.10~1.60(3H, m)、1.44(9H, s)、1.43~1.10(2H, m)

## &lt;工程3&gt;

(R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラシン-2-オンの合成

工程2で得られた化合物(0.92g)の無水エタノール(6.1ml)溶液を氷冷し、20%塩化水素-エタノール(6.1ml)を滴下した。この混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を無水ジメチルホルムアミド(1.1ml)に溶解し、氷冷下、トリエチルアミン(2.3ml)を滴下した。

反応液を室温にて2.5時間攪拌した。反応液を無水塩化メチレン(11ml)で希釈し、氷冷下トリエチルアミン(1.2ml)を滴下し、次いで、4-プロモベンゼンスルホニルクロリド(0.54g)を5回に分けて加え、室温にて3日間攪拌した。反応液を氷冷し、水を加えて塩化メチレンにて抽出した。塩化メチレン層を水および飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー[Chromatorex NHTM(クロマトレックスNHTM)](溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1~1:3)で精製し、表題化合物(0.29g)を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC[CHIRALPAK™AD(ダイセル化学工業(株)製、エタノール:イソプロパノール:ジエチルアミン=4:6:0.01)]で測定し、97.0%e.e.であることを確認した。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例17)

(S) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - メトキシメチル - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 16 と同様の方法で、(S) - N - [2-アミノ-2-(メトキシメチル)エチル]カルバミン酸 t-ブチルエステル (0.64 g) を用い、表題化合物 (0.28 g) を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup>AD (ダイセル化学工業(株) 製、エタノール:イソプロパノール:ジエチルアミン = 4:6:0.01)] で測定し、98.4% e. e. であることを確認した。

得られた化合物の IR スペクトル、NMR スペクトルを表 2 に示す。

(実施例 18)

(R) - 6 - エトキシカルボニル - 4 - (4 - フルオロベンゼンスルホニル) - 1 - [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンの合成

実施例 1 <工程 5> と同様の方法で、4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (97 mg) を用い、表題化合物 (84 mg) を得た。なお、この化合物の光学純度を、HPLC [CHIRALPAK<sup>TM</sup>AD (ダイセル化学工業(株) 製、エタノール:イソプロパノール:ジエチルアミン = 4:6:0.01)] で測定し、94.9% e. e. であることを確認した。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例19)

(R) - 6-エトキシカルボニル-4-(4-メトキシベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程5>と同様の方法で、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(95mg)を用い、表題化合物(80mg)を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例20)

(R) - 4-[4-(エトキシカルボニル)ベンゼンスルホニル]-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンの合成

実施例1<工程5>と同様の方法で、4-(エトキシカルボニル)ベンゼンスルホニルクロリド(130mg)を用い、表題化合物(95mg)を得た。

得られた化合物のIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例21)

(R) - 6-エトキシカルボニル-4-(4-メチルベンゼンスルホニル)-1

– [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オンの合成

実施例 1 <工程 5> と同様の方法で、4 – メチルベンゼンスルホニルクロリド (9.7 mg) を用い、表題化合物 (8.7 mg) を得た。

得られた化合物の IR スペクトル、NMR スペクトルを表 2 に示す。

(実施例 2 2)

(R) – 6 – エトキシカルボニル – 4 – [4 – (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホニル] – 1 – [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オンの合成

実施例 1 <工程 5> と同様の方法で、4 – (トリフルオロメチル) ベンゼンスルホニルクロリド (11.5 mg) を用い、表題化合物 (9.9 mg) を得た。

得られた化合物の IR スペクトル、NMR スペクトルを表 2 に示す。

(実施例 2 3)

(R) – 4 – (2 – プロモベンゼンスルホニル) – 6 – エトキシカルボニル – 1 – [1 – (4 – ピリジル) ピペリジン – 4 – イルメチル] ピペラジン – 2 – オンの合成

実施例 1 <工程 5> と同様の方法で、2 – プロモベンゼンスルホニルクロリド

(127mg) を用い、表題化合物 (88mg) を得た。

得られた化合物の IRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

(実施例24)

(R) - 4 - (3 - プロモベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1  
- [1 - (4 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン  
の合成

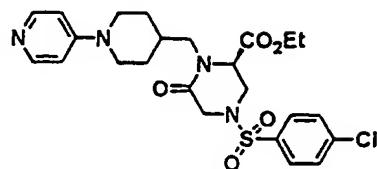
実施例1<工程5>と同様の方法で、3 - プロモベンゼンスルホニルクロリド

(127mg) を用い、表題化合物 (103mg) を得た。

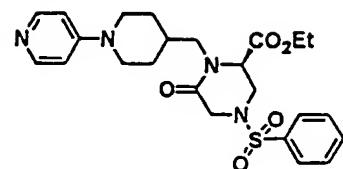
上記実施例1、実施例3～実施例24で得られた本発明化合物の構造を以下に  
示す。またそれらのIRスペクトル、NMRスペクトルを表2に示す。

秦 2

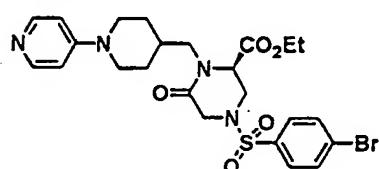
### 实施例 1



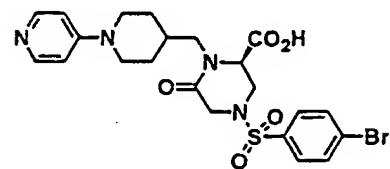
### 实施例 3



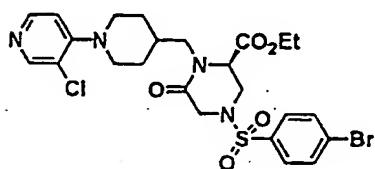
#### 实施例 4



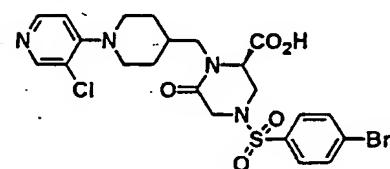
### 实施例 5



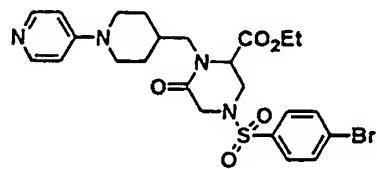
### 实施例 6



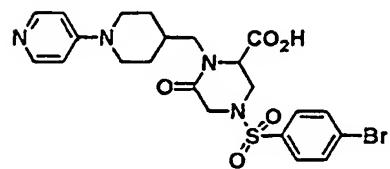
### 塞施例 7



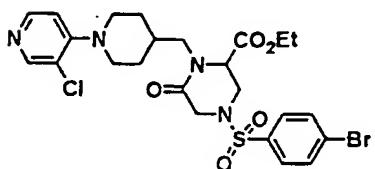
### 实施例 8



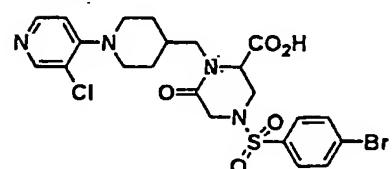
### 实施例 9



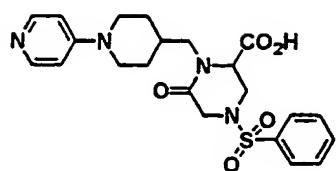
### 实施例 10



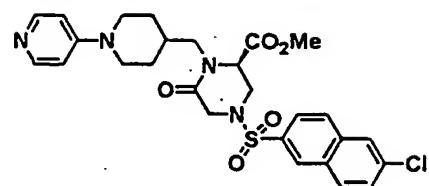
### 案施例 1 1



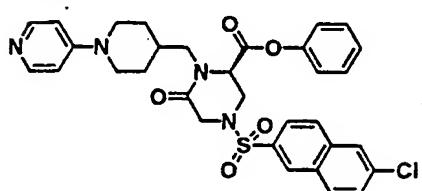
実施例 1 2



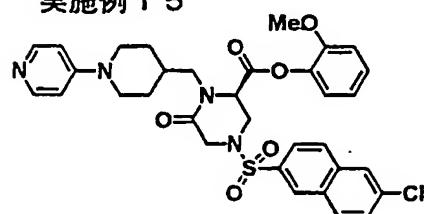
実施例 1 3



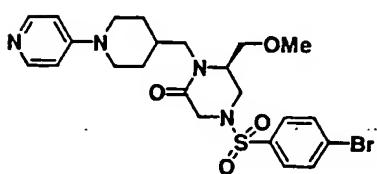
実施例 1 4



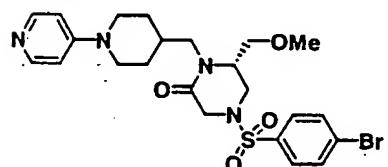
実施例 1 5



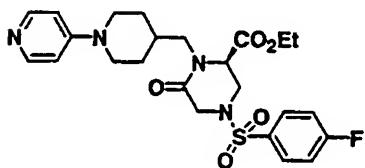
実施例 1 6



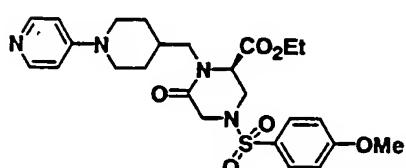
実施例 1 7



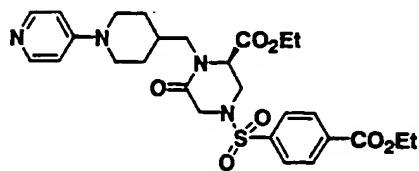
実施例 1 8



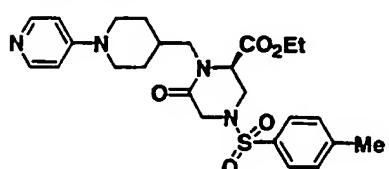
実施例 1 9



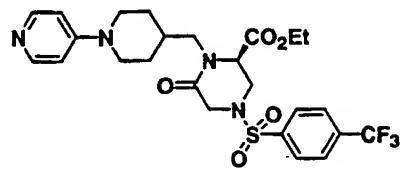
実施例 2 0



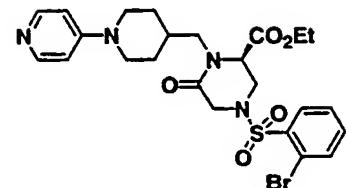
実施例 2 1



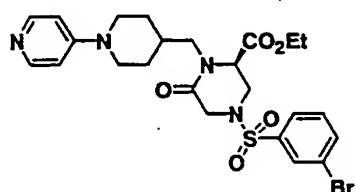
## 実施例 2 2



### 実施例 2 3



### 実施例 2-4



実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
1	1745, 1664, 1597, 1169, 766	CDCl <sub>3</sub> :8.25-8.21 (2H, m), 7.75-7.70 (2H, m), 7.59-7.53 (2H, m), 6.63-6.58 (2H, m), 4.35- 4.04 (5H, m), 3.98-3.80 (3H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 2.97 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.84-2.71 (2H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 1.93- 1.58 (3H, m), 1.37-1.20 (5H, m)
3	3425, 1745, 1659, 1545, 1448, 1356, 1230, 764, 592	CDCl <sub>3</sub> *:8.26-8.21 (2H, m), 7.79 (2H, d, J=8Hz), 7.72-7.64 (1H, m), 7.63-7.55 (2H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.35-4.04 (5H, m), 3.98-3.79 (3H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 2.99-2.93 (1H, m), 2.84-2.72 (2H, m), 2.66- 2.57 (1H, m), 1.95-1.81 (1H, m), 1.76-1.55 (2H, m), 1.38-1.17 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=7Hz)
4	1745, 1664, 1597, 1358, 1169	CDCl <sub>3</sub> *:8.26-8.21 (2H, m), 7.76-7.70 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.34-4.04 (5H, m), 3.98-3.80 (3H, m), 3.43- 3.35 (1H, m), 3.01-2.93 (1H, m), 2.84-2.71 (2H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 1.95- 1.77 (1H, m), 1.75-1.58 (2H, m), 1.38-1.21 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=7Hz)
5	3450, 1745, 1666, 1578, 1471, 1358, 1169, 760	CD <sub>3</sub> OD*:8.08-8.01 (2H, m), 7.85-7.72 (4H, m), 6.82-6.72 (2H, m), 4.05-3.83 (6H, m), 3.50 (1H, d, J=16Hz), 3.16 (1H, dd, J=4, 11Hz), 2.90-2.73 (2H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 1.99-1.81 (1H, m), 1.75-1.64 (1H, m), 1.62-1.50 (1H, m), 1.38-1.06 (2H, m)
6	3423, 1745, 1666, 1659, 1578, 1471, 1358, 1169, 760, 608	CDCl <sub>3</sub> *:8.37 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=6Hz), 7.76-7.62 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=6Hz), 4.36-4.07 (5H, m), 4.01 (1H, dd, J=7, 14Hz), 3.64-3.52 (2H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 2.98 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.73- 2.57 (3H, m), 1.90-1.62 (3H, m), 1.52-1.36 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=7Hz)
7	3390, 1651, 1581, 1390, 1352, 1171, 770, 606	CD <sub>3</sub> OD*:8.27 (1H, s), 8.22-8.16 (1H, m), 7.84-7.71 (4H, m), 7.04-6.96 (1H, m), 4.06- 3.86 (4H, m), 3.70-3.57 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=17Hz), 3.24-3.12 (1H, m), 2.80-2.60 (3H, m), 1.93-1.53 (3H, m), 1.48-1.23 (2H, m)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
8	1745, 1664, 1597, 1358, 1169	CDCl <sub>3</sub> *:8.26-8.21 (2H, m), 7.76-7.70 (2H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.34-4.04 (5H, m), 3.98-3.80 (3H, m), 3.43- 3.35 (1H, m), 3.01-2.93 (1H, m), 2.84-2.71 (2H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 1.95- 1.77 (1H, m), 1.75-1.58 (2H, m), 1.38-1.21 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=7Hz)
9	3450, 1745, 1666, 1578, 1471, 1358, 1169, 760	CD <sub>3</sub> OD*:8.08-8.01 (2H, m), 7.85-7.72 (4H, m), 6.82-6.72 (2H, m), 4.05-3.83 (6H, m), 3.50 (1H, d, J=16Hz), 3.16 (1H, dd, J=4, 11Hz), 2.90-2.73 (2H, m), 2.72-2.62 (1H, m), 1.99-1.81 (1H, m), 1.75-1.64 (1H, m), 1.62-1.50 (1H, m), 1.38-1.06 (2H, m)
10	3423, 1745, 1666, 1659, 1578, 1471, 1358, 1169, 760, 608	CDCl <sub>3</sub> *:8.37 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=6Hz), 7.76-7.62 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=6Hz), 4.36-4.07 (5H, m), 4.01 (1H, dd, J=7, 14Hz), 3.64-3.52 (2H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 2.98 (1H, dd, J=3, 12Hz), 2.73- 2.57 (3H, m), 1.90-1.62 (3H, m), 1.52-1.36 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=7Hz)
11	3390, 1651, 1581, 1390, 1352, 1171, 770, 606	CD <sub>3</sub> OD*:8.27 (1H, s), 8.22-8.16 (1H, m), 7.84-7.71 (4H, m), 7.04-6.96 (1H, m), 4.06- 3.86 (4H, m), 3.70-3.57 (2H, m), 3.52 (1H, d, J=17Hz), 3.24-3.12 (1H, m), 2.80-2.60 (3H, m), 1.93-1.53 (3H, m), 1.48- 1.23 (2H, m)
12	3464, 1647, 1551, 1402, 1169, 771, 592	CD <sub>3</sub> OD:8.08-7.99 (2H, m), 7.84 (2H, dd, J=1, 8Hz), 7.74-7.59 (3H, m), 6.97-6.88 (2H, m), 4.12-3.79 (6H, m), 3.48 (1H, d, J=16Hz), 3.21-3.13 (1H, m), 3.06-2.87 (2H, m), 2.78-2.68 (1H, m), 2.06- 1.87 (1H, m), 1.81-1.57 (2H, m), 1.35-1.13 (2H, m)
13	3429, 1749, 1664, 1597, 1348, 1163, 750	CDCl <sub>3</sub> *:8.35 (1H, s), 8.25-8.20 (2H, m), 7.96-7.92 (3H, m), 7.79-7.74 (1H, m), 7.65- 7.60 (1H, m), 6.62-6.56 (2H, m), 4.33-4.08 (3H, m), 3.98-3.89 (1H, m), 3.87-3.76 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.49 (1H, d, J=16Hz), 3.04 (1H, dd, J=3, 13Hz), 2.80-2.69 (2H, m), 2.63-2.54 (1H, m), 1.92-1.77 (1H, m), 1.72-1.53 (2H, m), 1.33-1.18 (2H, m)

実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
14	3413, 1768, 1664, 1595, 1348, 1190, 1163, 760	CDCl <sub>3</sub> *:8.38 (1H, s), 8.26-8.17 (2H, m), 7.98-7.89 (3H, m), 7.84-7.77 (1H, m), 7.65- 7.58 (1H, m), 7.46-7.37 (2H, m), 7.34-7.25 (1H, m), 7.21-7.13 (2H, m), 6.65-6.56 (2H, m), 4.59 (1H, d, J=12Hz), 4.39-4.25 (2H, m), 4.00-3.80 (3H, m), 3.49 (1H, d, J=17Hz), 3.16-3.05 (1H, m), 2.87-2.68 (3H, m), 2.00-1.83 (1H, m), 1.81-1.60 (2H, m), 1.40-1.18 (2H, m)
15	3450, 1768, 1645, 1547, 1500, 1171, 1115, 964, 598	CDCl <sub>3</sub> :8.39 (1H, s), 8.23 (2H, d, J=7Hz), 7.97-7.90 (3H, m), 7.84-7.78 (1H, m), 7.64- 7.58 (1H, m), 7.31-7.21 (1H, m), 7.12-7.07 (1H, m), 7.02-6.92 (2H, m), 6.60 (2H, d, J=7Hz), 4.57-4.48 (1H, m), 4.41-4.35 (1H, m), 4.22 (1H, d, J=17Hz), 3.95-3.78 (3H, m), 3.85 (3H, s), 3.53 (1H, d, J=17Hz), 3.23-3.13 (1H, m), 2.88-2.69 (3H, m), 2.02- 1.82 (1H, m), 1.81-1.51 (2H, m), 1.40-1.22 (2H, m)
16	1649, 1599, 1354, 1169, 742, 607	CDCl <sub>3</sub> *:8.26-8.18 (2H, m), 7.77-7.63 (4H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 4.02-3.94 (1H, m), 3.92-3.81 (3H, m), 3.62- 3.42 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.31 (1H, d, J=17Hz), 2.86-2.66 (4H, m), 2.08-1.88 (1H, m), 1.71-1.57 (2H, m), 1.38-1.16 (2H, m)
17	1649, 1599, 1354, 1169, 742, 607	CDCl <sub>3</sub> *:8.26-8.18 (2H, m), 7.77-7.63 (4H, m), 6.64-6.58 (2H, m), 4.14-4.07 (1H, m), 4.02-3.94 (1H, m), 3.92-3.81 (3H, m), 3.62- 3.42 (3H, m), 3.40 (3H, s), 3.31 (1H, d, J=17Hz), 2.86-2.66 (4H, m), 2.08-1.88 (1H, m), 1.71-1.57 (2H, m), 1.38-1.16 (2H, m)
18	1745, 1662, 1597, 1356, 1232, 1173	CDCl <sub>3</sub> *:8.23 (2H, d, J=7Hz), 7.81 (2H, dd, J=5, 9Hz), 7.31-7.19 (2H, m), 6.61 (2H, d, J=7Hz), 4.36-4.05 (5H, m), 3.98-3.79 (3H, m), 3.40 (1H, d, J=17Hz), 3.02-2.93 (1H, m), 2.84-2.72 (2H, m), 2.67-2.57 (1H, m), 1.93-1.79 (1H, m), 1.75-1.50 (2H, m), 1.38-1.18 (2H, m), 1.34 (3H, t, J=7Hz)

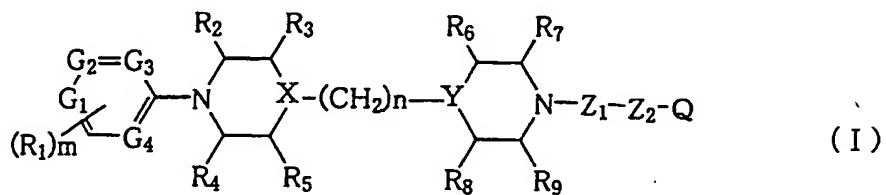
実施例 番号	I R (KBr, cm <sup>-1</sup> )	N M R (ppm) (*:300MHz, 無印:270MHz)
19	1745, 1657, 1597, 1352, 1267, 1163	CDCl <sub>3</sub> :8.25-8.17 (2H, m), 7.76-7.67 (2H, m), 7.07-6.98 (2H, m), 6.64-6.57 (2H, m), 4.37- 4.02 (5H, m), 3.98-3.77 (3H, m), 3.89 (3H, s), 3.37 (1H, d, J=16Hz), 2.96-2.88 (1H, m), 2.84-2.71 (2H, m), 2.65-2.54 (1H, m), 1.94-1.48 (3H, m), 1.36-1.17 (5H, m)
20	1743, 1720, 1664, 1597, 1360, 1279, 1173	CDCl <sub>3</sub> :8.27-8.14 (4H, m), 7.85 (2H, d, J=9Hz), 6.62 (2H, d, J=7Hz), 4.48-4.38 (2H, m), 4.36-4.03 (5H, m), 3.97-3.79 (3H, m), 3.40 (1H, d, J=16Hz), 3.01-2.93 (1H, m), 2.86-2.73 (2H, m), 2.68-2.57 (1H, m), 1.95- 1.50 (3H, m), 1.47-1.15 (8H, m)
21	1745, 1657, 1595, 1352, 1227, 1207, 1169	CDCl <sub>3</sub> :8.25-8.17 (2H, m), 7.69-7.62 (2H, m), 7.40-7.33 (2H, m), 6.64-6.55 (2H, m), 4.36- 4.02 (5H, m), 3.98-3.78 (3H, m), 3.37 (1H, d, J=16Hz), 2.97-2.88 (1H, m), 2.84-2.69 (2H, m), 2.66-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.95-1.14 (8H, m)
22	1745, 1657, 1595, 1327, 1165, 1136	CDCl <sub>3</sub> :8.26-8.20 (2H, m), 7.97-7.82 (4H, m), 6.63-6.58 (2H, m), 4.36-4.04 (5H, m), 3.98- 3.79 (3H, m), 3.43 (1H, d, J=16Hz), 3.07- 2.97 (1H, m), 2.86-2.57 (3H, m), 1.90-1.15 (8H, m)
23	1745, 1662, 1597, 1348, 1232, 1167	CDCl <sub>3</sub> :8.27-8.18 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=2, 7Hz), 7.77 (1H, dd, J=2, 7Hz), 7.53-7.41 (2H, m), 6.66-6.58 (2H, m), 4.33-4.03 (5H, m), 4.01-3.81 (3H, m), 3.76 (1H, d, J=17Hz), 3.51 (1H, dd, J=4, 13Hz), 2.88- 2.73 (2H, m), 2.63 (1H, dd, J=7, 14Hz), 2.00-1.83 (1H, m), 1.80-1.63 (2H, m), 1.38- 1.18 (5H, m)
24	1745, 1664, 1597, 1358, 1230, 1171	CDCl <sub>3</sub> :8.26-8.20 (2H, m), 7.93-7.90 (1H, m), 7.82-7.68 (2H, m), 7.51-7.43 (1H, m), 6.63- 6.57 (2H, m), 4.37-4.03 (5H, m), 3.98-3.78 (3H, m), 3.43 (1H, d, J=16Hz), 3.06-2.96 (1H, m), 2.85-2.70 (2H, m), 2.68-2.57 (1H, m), 1.98-1.20 (8H, m)

### 産業上の利用可能性

本発明化合物は、オキシドスクワレンシクラーゼを特異的に阻害し、強力なコレステロール生合成阻害作用を有する。従って、高コレステロール血症および高脂血症の予防・治療剤、さらに高コレステロール血症および高脂血症によって引き起こされる疾病の予防・治療剤として有用である。適応する上記疾患としては、狭心症、心筋梗塞、P T C A術後における再閉塞および再狭窄等の虚血性心疾患および脳梗塞、脳出血等の脳血管障害における疾病等が挙げられる。

## 請求の範囲

1. 下記式（I）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤。



〔式中の記号は、以下の意味を示す。

$G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ は独立にCHまたはNであるが、少なくとも1つはNであり：

X、Yは独立にCHまたはNであり：

Z<sub>1</sub> は -SO<sub>2</sub> -、 -CO- または -CH<sub>2</sub>- で示される基であり：

$Z_2$  は単結合、低級アルキレン基、低級アルケニレン基もしくは低級アルキニレン基であり：

Qは置換されていてもよいアリールもしくは置換されていてもよいヘテロアリール基であり：

カプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、水酸基もしくはモノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基) から任意に選ばれる置換基であるか、

酸素原子として  $G_1$  ~  $G_4$  のいずれかのNとNオキシド基を形成するか、

またはA群の置換基により任意数だけ置換されていてもよい、低級アルキル基、低級アルコキシ基もしくは低級アルケニル基であり；

$R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $R_5$  はそれぞれ独立に、水素原子であるかもしくはそれぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成し；

$R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  はそれぞれ独立に、それぞれが結合している環上の炭素原子と一緒にになってカルボニル基を形成するか、水素原子であるかまたは下記1) ~ 4) の群から選ばれる基であり、

1) カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基、

2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基で置換されていてもよいピペラジン-1-イルカルボニル基、4位がメチル基もしくは水酸基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S(O)<sub>m</sub>R<sub>10</sub>またはCONH(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基 (ここで、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>

は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、pは0～4の整数、qは0～2の整数、rは1～4の整数である。)、

3)  $R_{15}$ で置換されていてもよい低級アルキル基(ここで、 $R_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基或いはN—ヒドロキシイミノ基である。)、

4) 或いは $R_6$ に限りその結合している炭素原子と一緒にになって、 $R_{6a}$ — $C—R_{6b}$ を表すことがあるものとし、このとき $R_{6a}$ と $R_{6b}$ の一方は水素原子で他方は $R_6$ の定義として前記に定義されたものと同じか、もしくは $R_{6a}$ と $R_{6b}$ が同時に低級アルキル基であり、

ここで $R_6$ ～ $R_9$ までの置換基において環状の置換基が存在する場合には、当該環状基は1ないし2個の低級アルキル基で置換されていてもよく、

ただし $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ の少なくとも1つは水素原子及びカルボニル基のいずれでもなく；

mは0～3の整数、nは1～3の整数である。

前記Qにおける置換基は、下記の(B-1)～(B-3)からなる置換基B群から選ばれ、

(B-1) ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基、カルボキシル基、カルバモイル基、アミノ基、シアノ基、ニトロ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシル基、低級アルコキカルボニル基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイル

アミノ基、環状アミノ基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルチオカルボニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルスルフィニル基、水酸基またはモノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、スルファモイルもしくはカルバモイルで置換されていてもよいアミジノ基、 $-\text{NHCR}_{14}-\text{NHR}_{13}$  (式中、 $\text{R}_{13}$ は水素原子もしくはメチル基であり、 $\text{R}_{14}$ はシアノ基で置換されていてもよいイミノ基もしくは $=\text{CHNO}_2$ 基である。) からなる置換基群、

(B-2) フェニル基、フェノキシ基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールオキシ基、フェニルS (O) <sub>t</sub> もしくはヘテロアリールS (O) <sub>t</sub> で示される基 (式中、 $t$ は0～2の整数を示す。) からなる置換基群であって、

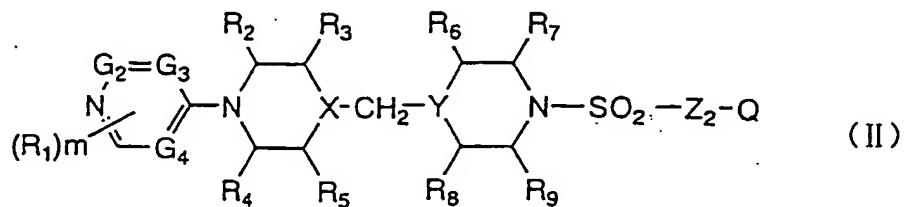
この(B-2) 中のヘテロアリール基は、4個以下の酸素原子、硫黄原子、窒素原子を含む5ないし6員の芳香族単環基であり、

(B-1) または(B-2) の全ての芳香族環についてはさらにC群の置換基 (ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、シアノ基、水酸基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、環状アミノ基、ニトロ基、カルボキシル基、モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルキル基、低級アルコキシル基、低級アルコキシカルボニル基) の任意の1～3個を有していてもよく、

(B-3) 上記(B-1) および(B-2) から選ばれる基を、置換基として任意数有してもよい低級アルキル基から選ばれる基であり、

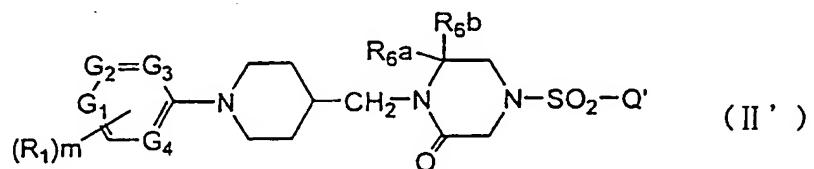
Qは上記の置換基の任意の組合せの1～4個の基で置換されていてもよい。

2. 下記式 (II) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤。



〔式中、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $R_1 \sim R_9$ 、 $Z_2$ 、 $Q$ の定義は、請求項1の式(I)とそれぞれ同義であり、 $m$ は0～2の整数である。〕

3. 下記式 (II') で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤。



〔式中、 $G_1$ 、 $G_2$ 、 $G_3$ 、 $G_4$ 、 $R_1$  および  $m$  の定義は、請求項 1 の式 (I) とそれぞれ同義であり、

R<sup>6a</sup>およびR<sup>6b</sup>の一方は水素原子であり、他方は、

1) カルボキシル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルボニル基、あるいは低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲンで置換されていてもよいフェノキシカルボニル基、同ベンジルオキシカルボニル基から選ばれる基であるか、

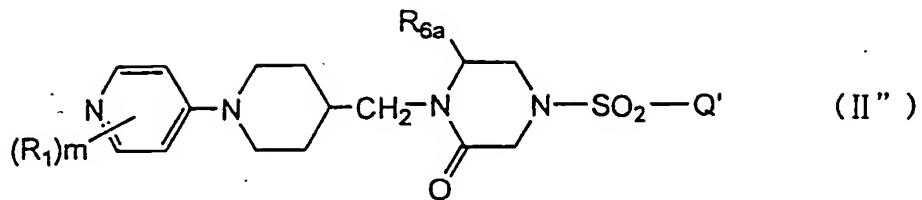
2) モノーもしくはジー低級アルキル置換されていてもよいカルバモイル基、低級アルコキシカルバモイル基、低級アルコキシカルボニルアルキルカルバモイル基、ピロリジン-1-イルカルボニル基、モルホリノカルボニル基、4位がメチル基もしくは水酸基で置換されていてもよいピペリジン-1-イルカルボニル基、N-フェニルカルバモイル基もしくは-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(O)R<sub>10</sub>または-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>で示される基から選ばれる基（式中R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>およびR<sub>12</sub>は独立に水素原子、低級アルキル基、フェニル基、低級アルキルフェニル基であり、pは0～4の整数、qは0～2の整数、rは1～4の整数である）であるか、または

3) R<sub>13</sub>で置換されていてもよい低級アルキル基であり；R<sub>13</sub>はカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノーもしくはジー置換低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、環状アミノ基あるいはN-ヒドロキシイミノ基であり、

或いは、R<sub>6a</sub>およびR<sub>6b</sub>は同時に低級アルキル基であり、

Q'は任意のハロゲン原子1～4個の基で置換されていてもよいアリール基もしくは同様に置換されていてもよいアリール低級アルケニレン基を表す。）

4. 下記式(II")で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤。



〔式中、 $\text{R}_1$ 、 $\text{m}$ 、 $\text{R}_{6a}$ および $\text{Q}'$ の定義は、請求項3の式(II'')とそれぞれ同義である。〕

5.  $\text{R}_{6a}$ がカルボキシル基、低級アルコキカルボニル基であるか、または $\text{R}_{15}$ で置換された低級アルキル基であり； $\text{R}_{15}$ はカルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、ヒドロキシル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基であり、 $\text{Q}'$ がハロゲン化されていてもよいフェニル基である請求項4記載の化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするコレステロール生合成阻害剤。

6. 式(I)の化合物もしくはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とするオキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤。

7. コレステロール生合成阻害剤の製造のための式(I)の化合物もしくはその製薬学的に許容される塩の使用。

8. オキシドスクワレンシクラーゼ阻害剤の製造のための式(I)の化合物もし

くはその製薬学的に許容される塩の使用。

9. 式 (I) で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物を用いたオキシドスクワレンシクラーゼが関与する疾患の予防および／または治療方法。

10. (R) - 4 - (4-クロロベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - ベンゼンスルホニル - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - カルボキシ - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (3-クロロ - 4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - カルボキシ - 1 - [1 - (3-クロロ - 4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - エトキシカルボニル - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 - オン、 (R) - 4 - (4-プロモベンゼンスルホニル) - 6 - カルボキシ - 1 - [1 - (4-ピリジル) ピペリジン - 4 - イルメチル] ピペラジン - 2 -

オン、4-（4-プロモベンゼンスルホニル）-6-エトキシカルボニル-1-  
[1-（3-クロロ-4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン  
-2-オン、4-（4-プロモベンゼンスルホニル）-6-カルボキシ-1- [1-  
（3-クロロ-4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-  
2-オン、4-ベンゼンスルホニル-6-カルボキシ-1- [1-（4-ピリジル）  
ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、(R)-4-（4-  
プロモベンゼンスルホニル）-6-メトキシメチル-1- [1-（4-ピリ  
ジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、(S)-4-  
（4-プロモベンゼンスルホニル）-6-メトキシメチル-1- [1-（4-ピ  
リジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、(R)-6-エ  
トキシカルボニル-4-（4-フルオロベンゼンスルホニル）-1- [1-  
（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、  
(R)-6-エトキシカルボニル-4-（4-メトキシベンゼンスルホニル）-  
1- [1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-  
2-オン、(R)-4- [4-（エトキシカルボニル）ベンゼンスルホニル] -  
6-エトキシカルボニル-1- [1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イルメ  
チル]ピペラジン-2-オン、(R)-6-エトキシカルボニル-4-（4-メ  
チルベンゼンスルホニル）-1- [1-（4-ピリジル）ピペリジン-4-イル  
メチル]ピペラジン-2-オン、(R)-6-エトキシカルボニル-4- [4-  
(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホニル] -1- [1-（4-ピリジル）ピ  
ペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン、(R)-4-（2-プロモ  
ベンゼンスルホニル）-6-エトキシカルボニル-1- [1-（4-ピリジル）

ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン、(R)-4-(3-プロモベンゼンスルホニル)-6-エトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン、(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-メトキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン、(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-フェノキシカルボニル-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オン、(R)-4-(6-クロロナフタレン-2-イルスルホニル)-6-(2-メトキシフェノキシカルボニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル] ピペラジン-2-オンから選ばれる化合物もしくはその塩。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04183

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/496, A61P3/06, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D401/14, A61K31/496, A61P3/06, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO, 99/06395, A1 (ZANECA LIMITED), 11 February, 1999 (11.02.99), Full text & AU, 9885471, A & EP, 1000057, A1	1-8,10
PX	WO, 99/33805, A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 08 July, 1999 (08.07.99), Full text & AU, 9916923, A	1-8,10
PX	WO, 99/40075, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.), 12 August, 1999 (12.08.99), Full text & AU, 9922988, A & JP, 2000-204081, A	1-8,10

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

• Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 08 August, 2000 (08.08.00)	Date of mailing of the international search report 22 August, 2000 (22.08.00)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer

Facsimile No. \_\_\_\_\_ Telephone No. \_\_\_\_\_

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP00/04183

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 9  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The invention of claim 9 falls under the category of methods for treatment of the human body by therapy.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest  The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04183

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl' C07D401/14, A61K31/496, A61P3/06, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl' C07D401/14, A61K31/496, A61P3/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
 CA, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/06395, A1 (ZANECA LIMITED), 11. 2月. 1999 (11. 02. 99), 全文& AU, 9885471, A&EP, 1000057, A1	1-8, 10
PX	WO, 99/33805, A1 (MOCHIDA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 8. 7月. 1999 (08. 07. 99), 全文& AU, 9916923, A	1-8, 10

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 08.08.00	国際調査報告の発送日 22.08.00
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保 電話番号 03-3581-1101 内線 3490 4P 9159

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/04183

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/40075, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) , 12. 8月. 1999 (12. 08. 99), 全文& AU, 9922988, A&JP, 2000-204081, A	1-8, 10

## 第一欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 9 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

請求の範囲 9 に記載された発明は人体の治療方法に該当する。

2.  請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3.  請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第二欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。

2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。

4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。